

11233  
13

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D.

**ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA:  
PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS  
EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.  
DE 1993 AL 2003.**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA**

P R E S E N T A :

**DRA. AIDE MONTANTE MONTES DE OCA**

TUTOR DE TESIS: DRA. ROSALIA VAZQUEZ ALFARO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: RICARDO RAMOS R.

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO AUTONOMO DEPENDIENTE



DIRECCION DE ENSEANANZA



SEPTIEMBRE, 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

## **DEDICATORIA**

A mi esposo Miguel Angel, por compartir esta etapa de mi formación académica y ser complemento importante de mi vida; que me demuestra su amor, respeto y confianza al estar conmigo en todo momento.

A mi hijo, Miguel Angel, al permitirme tener la hermosa experiencia de ser madre y disfrutar sus cariños y travesuras.

A Chayito y a mi Madre, por su apoyo en todo momento que me ha permitido llegar aquí.

Al Doctor Gutiérrez Cabrera, por recordarme en todo momento mis metas a alcanzar y no dejarme vencer por difícil que parezca llegar a ellas.

Al Doctor Ricardo Ramos Ramírez, quien me brindo no solo los conocimientos, sino también su cariño, respeto y confianza. El cual considero mi amigo.

A los Doctores: Gil Playas, Rosalia Vázquez, Minerva López , Sergio Zenteno; al contribuir de forma activa en mi formación y me motivan a continuar.

A mis compañeros: Paul, Carlos, Raúl, Paco, Juan, Aracely y Ricardo les agradezco su confianza, cariño, amistad y los momentos de alegría y bromas que compartimos juntos.

A Helio por su cariño y ayuda en nuestras actividades académicas.


A mi amiga Laura, siempre incondicional.

A todas las personas del Servicio de Neurología del Hospital General de México, que me brindaron su apoyo para poder desempeñar mis actividades.

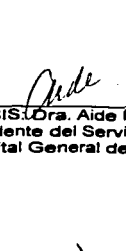
A todos los pacientes que me permiten conocer día a día los diferentes aspectos de la Neurología.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN


SISTEMA NACIONAL DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



TUTOR DE TESIS: Dra. Rosalia Vázquez Alfaro.  
Médico de Base del Servicio de Neurología del  
Hospital General de México, O.D.



AUTOR DE TESIS: Dra. Aide Montante Montes de Oca.  
Médico residente del Servicio de Neurología del  
Hospital General de México, O. D.



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE NEUROLOGÍA:  
Dr. Ricardo Ramos Ramírez.  
Jefe del Servicio de Neurología Clínica del  
Hospital General de México, O. D.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## INDICE

Introducción.....	1
<b>MARCO TEORICO</b>	
Definición.....	2
Historia.....	3
Epidemiología.....	5
Genética.....	6
Fisiopatología.....	8
Anatomía patológica.....	12
Cuadro clínico.....	14
Diagnóstico.....	18
Diagnóstico diferencial.....	28
Tratamiento.....	31
Evolución y pronóstico.....	37
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>39</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>41</b>
Universo de trabajo.....	41
Criterios de inclusión y exclusión.....	42
Variables.....	43
Descripción del estudio.....	43
Análisis estadístico.....	43
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>54</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>56</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>58</b>

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de las enfermedades degenerativas de neurona motora está la Esclerosis Lateral Amiotrófica, siendo la más frecuente de ellas, de distribución mundial y alta prevalencia ; se caracteriza por una evolución progresiva que conlleva a la mortalidad en el 100% por complicaciones asociadas o secundaria a la enfermedad por se.

Suele iniciar la sintomatología en adultos mayores, en menor porcentaje antes de los 40 años y en personas de la tercer edad, la mayoría son de presentación esporádica, pero también puede ser familiar en algunos casos. De etiología aún no conocida.

La localización del cuadro clínico inicial depende de la región donde predomine el daño: bulbar, braquial o crural. Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes suele tener compromiso de 2 ó más regiones, que conducen al paciente a discapacidad, a tal grado que no pueden realizar sus actividades diarias de autocuidado e incluso, por vano que parezca, llegar a requerir ayuda para poder respirar.

Tiene un impacto negativo en la economía del sector salud en países como Estados Unidos, Europa, Asia; porque implica hospitalizaciones secundarias a infecciones agregadas favorecidas por las alteraciones de la deglución o por la desnutrición de estos pacientes; necesidad de contar con un grupo multidisciplinario ( cuidadores familiares o personal; médicos; psicólogos; rehabilitadores y trabajadores sociales ); ofrecer tratamiento farmacológico y tratamiento sintomático farmacológico o invasivo (gastrostomía / traqueostomía). Todo lo anterior solo ha podido mejorar la calidad de vida más no modificar la evolución de la enfermedad. También tiene implicaciones éticas asociadas a ofrecer estas medidas a todo paciente, como médicos y seres humanos en la medida de nuestras posibilidades y recursos disponibles.

De lo anterior nace la inquietud de resaltar las características demográficas de estos pacientes, el cuadro clínico inicial, la evolución, su metodología diagnóstica y terapéutica utilizada en la población del servicio de Neurología de este Hospital, y a pesar de contar con limitaciones económicas para dar un tratamiento farmacológico, no dejar pasar desapercibida esta patología y la trascendencia en nuestra población tanto para el paciente, familia y grupo multidisciplinario.

## DEFINICIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, suele comenzar en la edad adulta, secundaria a la degeneración selectiva de las dos neuronas de la vía motora voluntaria: la periférica (neuronas del asta anterior de la médula espinal preferentemente en engrosamientos cervical y lumbosacro y neuronas motoras del tronco cerebral, especialmente en bulbo) y la central (neuronas de la vía piramidal), mas respeta la musculatura extraocular y la esfinteriana. Existen dos formas de presentación, la esporádica y la familiar. <sup>(1) (2) (3)</sup>

El nombre de la enfermedad deriva de la localización de las neuronas motoras inferiores, "Esclerosis Lateral" se refiere al aumento de la consistencia a la palpación de las columnas laterales de la médula espinal en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica a quienes se les realiza autopsia, mientras que el término "Amiotrófica" designa un daño visible en el músculo (amiotrofia = atrofia del músculo ) atrofia, debilidad y fasciculaciones como resultado de la falta de estímulo de las neuronas motoras. <sup>(4) (5)</sup>

La presentación clínica puede iniciar con un cuadro braquial, bulbar o crural, y la asociación de amiotrofia e hiperreflexia es muy característica de esta enfermedad. El diagnóstico fundamentalmente es clínico en base a los hallazgos de neurona motora inferior y superior, pero se requiere la evidencia electrofisiológica o neuropatológica que expliquen los signos clínicos de denervación neuronal y neuroimagen que descarte otra enfermedad que explique los hallazgos clínicos y neurofisiológicos. <sup>(3)</sup>

Su evolución es lentamente progresiva, con una sobrevida de 3 a 5 años en promedio a partir del inicio de la sintomatología, y falleciendo los pacientes por trastornos respiratorios secundarios a la etapa final de la enfermedad, la parálisis bulbar. Alrededor del 10 % tiene una sobrevida de más de 10 años <sup>(3) (6)</sup> . El tratamiento de la enfermedad comprende medidas sintomáticas para los problemas secundarios a la progresión de la enfermedad y tratamiento farmacológico, cuyo objetivo solo se limita en prolongar la sobrevida en esta enfermedad. <sup>(5)</sup>



## HISTORIA

Hacer mención de la historia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica ( ELA ), es hacer una breve remembranza del inicio de aquellas aportaciones descriptivas no sólo a esta entidad, sino de todo el conjunto de enfermedades de la neurona motora. Así comenzamos en 1830 con Charles Bell, describe manifestaciones clínicas de la enfermedad de la neurona motora " ...una mujer adulta que presentaba parálisis progresiva de las extremidades con preservación de todas las modalidades de la sensibilidad...". En 1850, Aran describe los hallazgos de una atrofia muscular espinal progresiva, él consideraba que surgía independientemente de una lesión del sistema nervioso central o periférico o por disminución de la circulación, proponiendo un origen muscular; que afectaba a adultos jóvenes de constitución robusta, de progresión lenta y crónica. Duchenne en 1868 describe la parálisis labioglosaríngea, término que Wachsmuth cambio en 1864 por parálisis bulbar progresiva.<sup>(7) (8)</sup>

Fue hasta 1865, Jean – Martín Charcot es el primero en mencionar la Esclerosis Lateral Amiotrófica realizando descripciones de aquellos pacientes con debilidad, sin alguna otra complicación neurológica y además tenían espasticidad, contracturas, algunas con amiotrofia o atrofia, de curso progresivo y disminución en su funcionalidad, además realizó autopsias donde observó degeneración de neuronas motoras de la columna lateral de la médula espinal. En 1869 trabajo con Joffroy, encontrando casos pediátricos con parálisis infantil, en estos pacientes las lesiones se encontraban limitadas a las astas anteriores de la médula espinal y correlacionaron la degeneración de las astas laterales como una enfermedad de curso progresivo y crónico, que se acompaña de contracturas sin atrofia muscular; a diferencia de lo que sucede en la degeneración de las astas anteriores en la parálisis de inicio en la infancia, donde no se encuentran contracturas, pero sí atrofia muscular y proponen además el origen nuclear de la parálisis bulbar progresiva.<sup>(9)</sup>

En 1882, Déjerine establece la relación entre la parálisis bulbar progresiva como una variante de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. En 1880, Cruveilhier observó la atrofia de las raíces anteriores, como otra característica de la anatomía patológica de esta entidad; y Luy describe la disminución de las células de las astas anteriores.<sup>(7)</sup>

En Estados Unidos se le acuñó el epónimo de "Enfermedad de Lou Gerhing" por el famoso beisbolista quien falleció por esta enfermedad en 1941<sup>(6)</sup>. En 1959, describieron Engel, Kurland y Klatzo la Esclerosis Lateral Amiotrófica familiar. En la década de los 90's se describen mutaciones genéticas en esta entidad, de tal manera Rosen y Siddique en 1993 describieron la mutación para el gen que codifica la superóxido dismutasa 1, que explica algunos de los casos de ELA, pero en otros no se ha encontrado un transfondo genético que explique su etiología.<sup>(6)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EPIDEMIOLOGIA

La Esclerosis Lateral Amiotrófica tiene una distribución e incidencia similar a nivel mundial, sin diferencia de razas, excepto en la península de Kii ( Japón ) y en la isla de Guam (en el Pacífico) donde se ha reportado una mayor incidencia de ELA, y con predominio de la forma clínica asociada a demencia y parkinsonismo. <sup>(10)</sup>

Su incidencia mundial se estima 0.6 a 2.6 casos / 100 000 personas al año, y la prevalencia de 4 – 6 casos / 100 000 personas. Es más frecuente su inicio entre los 55 y 70 años de edad con un promedio a los 58 años; en un 10 % comienza antes de los 40 años y de ellos el 5 % antes de los 30, rara vez se presenta después de los 80 años. <sup>(3) (5)</sup>  
(10) (11) (12)

Predomina en el sexo masculino en proporción 1.5 a 2 : 1 en relación al femenino en los diferentes grupos de edad. <sup>(3) (5) (6) (10) (12)</sup>

La ELA de presentación familiar ocurre de un 5 a 10 % de los casos y el resto son esporádicos. <sup>(3) (4) (13)</sup>

La mayoría fallece entre los 3 a 5 años de iniciado su padecimiento, sin embargo un 10 % llega a sobrevivir más de 10 años. <sup>(3) (6) (12)(14) (15)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GENÉTICA

En la Esclerosis Lateral Amiotrófica la mayoría de los casos son esporádicos, sin embargo existe entre 5 a 10 % de presentación hereditaria. En 1993, Rosen et al. descubrieron la mutación en el gen que codifica para la enzima superóxido dismutasa Cu/Zn (SOD1) que se presenta en el 20 % de la ELA familiar, el 80% restante es causado por mutaciones en otros genes, pero en el 5 % de la población con ELA esporádica también se encuentra esta mutación. <sup>(3) (4) (5) (13) (16)</sup> Más de 100 mutaciones se han encontrado en el gen SOD1 en 40 de los 153 aminoácidos que codifica. Las mutaciones de SOD1 están solo en el 20 % de los pacientes con ELA de herencia autosómico dominante, el 80 % restante se deba a mutaciones en otros genes <sup>(16)</sup>. La mutación más común es la sustitución de valina por alanina es la posición 4. Solo hay una mutación en el gen SOD1 que tiene herencia autosómico recesiva o dominante y es la sustitución de alanina por aspartato en la posición 90 <sup>(4)</sup>. El fenómeno de anticipación se ha encontrado con la mutación en el codón 84 en Japón, Estados Unidos e Italia, pero en Japón está más asociado a la mutación SOD1 – G93S. <sup>(13)</sup>

Enfermedad	Modo de Herencia	Formas Clínicas		CROMOSOMA	PROTEINA AFECTADA	PRESENTACIÓN
		NMS	NMI			
ELA	HAD	+	+	21q22	Superóxido dismutasa	ELA
ELA asociada a demencia frontotemporal	HAD	++	+++	9q21 - 22	Se desconoce	ELA y demencia.
ELA asociada a demencia frontotemporal parkinsoniano	HAD	+	+	17q21	Se desconoce	ELA y demencia
ELA juvenil	HAD	++	++ (no bulbar)	9q34	Se desconoce	ELA de presentación antes de los 25 años.
ELA juvenil tipo 2	HAR	+	+	Se desconoce	Se desconoce	ELA
ELA juvenil tipo 1	Ligada al X	++	+++	Xp11 - Xp12	Se desconoce	ELA

El cuadro anterior modificado de: Rowland, Lewis P. y Shneider, Neil A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. The New England Journal of Medicine, Vol. 344 (2), Mayo 31, 2001: 1688 – 1700.

HAD = Herencia autosómico dominante. HAR = Herencia autosómico recesiva. NMS = neuronas motoras superiores. NMI = Neuronas motoras inferiores. La frecuencia de cada síntoma está señalado de acuerdo al número de cruces: + bajo, ++ moderado, +++ alto.

Las diferentes mutaciones de SOD1 dan un cuadro clínico variable: el síntoma inicial, el grado de penetrancia, la edad de inicio y la sobrevida. La mutación en el gen del cromosoma 9q34 de transmisión autosómica dominante da un cuadro clínico de ELA con progresión más lenta y comienzo antes de los 25 años. El gen que causa el cuadro clínico de ELA con demencia frontotemporal ha sido mapeado en el cromosoma 9q21- 22 y el cuadro asociado con demencia frontotemporal y parkinsonismo en el cromosoma 17q21.<sup>(4)</sup>

Dentro de la ELA con herencia autosómica recesiva han mapeado los genes en los cromosomas 15q15 – 22, 2q 33 y en otro no se ha podido identificar el gen. Así mismo la ELA puede tener una herencia ligada al X y se ha mapeado el gen en el cromosoma Xp11 – Xp12.<sup>(4)</sup>

Los resultados de diversos estudios apoyan la evidencia epidemiológica de que la ELA es hereditaria solo en una pequeña proporción de los casos, sin embargo, cuando se ha buscado factores de riesgo se observa un aumento en la frecuencia de aparición de demencia o parkinsonismo en los familiares de primer grado de pacientes con ELA, probablemente por una susceptibilidad a enfermedades neurodegenerativas.<sup>(4)</sup> Los factores de riesgo para presentar ELA más consistentes son la edad avanzada y la historia familiar.<sup>(4) (17)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## FISIOPATOLOGÍA

Todavía permanecen desconocidos los mecanismos precisos que ocasionan la muerte de las neuronas motoras en la ELA, a continuación se realizará una breve descripción de las posibles etiologías y su fisiopatología, ninguna ha podido ser contundente y explicar el mecanismo exacto que condiciona la muerte selectiva de las neuronas motoras.

### Toxicidad inducida por SOD 1.

Solo el 2 % de los pacientes con ELA ( familiar o esporádica ) tiene mutación en el gen SOD1, enzima citoplasmática que funciona como un homodímero, dentro del cual cada monómero contiene un átomo de cobre y zinc. Su función es catalizar la conversión o la dismutación del anión superóxido O<sub>2</sub> a peróxido de hidrógeno, para después ser convertido por la glutatión peroxidasa en agua. Se consideraba que las mutaciones en SOD1 asociada a ELA desencadenaban la muerte de las neuronas motoras secundaria a la pérdida de su función antioxidante y la acumulación tóxica de superóxido, adquiriendo así una característica letal para la neurona motora. Lo anterior se fundamenta durante la observación en ratones con el gen SOD1 inactivado que no desarrollaban la muerte de neuronas motoras en los primeros meses de vida, pero su expresión forzada produce un trastorno paralítico fatal en ratones transgénicos, el cual comienza a los 3 – 5 meses de vida. Lo anterior indica que la molécula de SOD1 es citotóxica aún cuando el mecanismo permanece incierto. Existen varios blancos posibles para esa toxicidad: el transportador de glutamato ( EAAT2 o GLT1 ), el canal de sodio sensible a voltaje, la mitocondria, otros organelos y procesos subcelulares, incluyendo el transporte axonal y finalmente induciendo la activación de sustancias apoptóticas ( caspasa 1, 3 ). <sup>(4) (16) (17)</sup>

### Desorganización de los filamentos intermedios.

Las mutaciones de SOD1 tienen como blanco inducir toxicidad a proteínas de neurofilamentos, al ocasionar sobre expresión de una subunidad que conlleva a la disfunción de la neurona motora; debido a que juegan un papel en el transporte axonal y determinan la forma celular y el calibre de los axones. Esta desorganización puede

impedir el transporte axonal de moléculas necesarias para el mantenimiento de los axones.

En la ELA familiar y esporádica se ha encontrado mayor acúmulo de neurofilamentos en las neuronas y en el axón a nivel proximal. Su mecanismo aún es desconocido.

La periferina es un filamento intermedio se ha aislado en inclusiones de pacientes con ELA esporádica y ratones con mutaciones en SOD1. Se expresa normalmente en las neuronas motoras, pero sus niveles se incrementan en respuesta al daño celular o citocinas inflamatorias; su sobreexpresión en ratones induce degeneración selectiva de axones motores, y favorece el desarrollo de enfermedades de la neurona motora a través de la interacción con las subunidades pesadas y medianas de los neurofilamentos con la formación de acúmulos tóxicos. <sup>(4)</sup>

Excitotoxicidad inducida por glutamato.

El glutamato puede inducir muerte neuronal mediada por el exceso de calcio intracelular secundario a la activación inapropiada de receptores de glutamato, los metabotrópicos y el inotrópico de tipo NMDA ( permeables al calcio ). El daño agudo, produce una despolarización y excitación neuronal excesiva, puede ser secundario a la exposición de la célula al glutamato (Excitotoxicidad directa) y la estimulación normal por el glutamato a células que tienen deterioro metabólico (Excitotoxicidad indirecta). La excitotoxicidad directa se observo en los estudios del transportador de glutamato (GLT1o EAAT2), documentando una disminución de la actividad de EAAT2 en el tejido encefálico de los pacientes con ELA ( principalmente esporádica ); esta proteína es vulnerable al daño oxidativo inducido por la SOD1 mutante, la pérdida de la proteína EAAT2 provoca deterioro de la función y produce elevación de glutamato extracelular. <sup>(4) (17)</sup>

La inhibición crónica del transporte de glutamato mediado por EAAT2 in vitro provoca pérdida de las neuronas motoras mediada por el receptor de AMPA. Las células que contienen proteína SOD2 ( superóxido dismutasa manganeso – dependiente en las mitocondrias ) pueden ser más sensibles a los estímulos citotóxicos. Las mutaciones de SOD1 pueden afectar el nivel de Calcio intracelular a través de efecto tóxico directo en la mitocondria. <sup>(17)</sup>

## ELA e hipótesis viral

Berger y col. detectaron ARN de enterovirus en la médula espinal en pacientes con ELA <sup>(18)</sup>, pero esta asociación no ha sido confirmada, y su papel de los enterovirus, incluyendo el poliovirus no se ha establecido. Así como la enfermedad por priones no ha podido establecer una relación causal directa. <sup>(19)</sup>

## Apoptosis.

Involucra la activación de proteasas ( caspasas ) en respuesta a señales químicas enviadas por la proteína Bcl - 2, que esta implicada en la supresión de la muerte celular programada; con la mutación en SOD1 se activan las proteasas para la muerte celular; las caspasas 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10 participan en la apoptosis per se, iniciando una cascada de eventos que culminarán en la transducción de señales que promueven la actividad proteolítica ( caspasas 2,8,9 y 10 ); o con función efectora de la muerte celular programada ( procaspasas 3, 6 y 7 ). <sup>(18)</sup>

En ratones cuyo gen SOD1 tiene la mutación G93A la expresión del gen anti -apoptoico Bcl -12 retrasa el comienzo de aparición de la enfermedad y prolonga la sobrevida. La interleucina 1 $\beta$  tiene una función inhibidora de las caspasas y se observa evolución más lenta y una sobrevida mayor. Pero aún estos hallazgos están en investigación. <sup>(18)</sup>

Otras probables etiologías de ELA son las que se señalan a continuación, pero al momento ninguna tiene mayor peso sobre otra:

La patogénesis autoinmunitaria se ha encontrado la activación de células T en la microglia halladas en la médula espinal y con determinación de anticuerpos IgG contra las neuronas motoras, específicamente hacia los canales voltaje dependientes de calcio, lo cual interfiere en la regulación del calcio intracelular y conduce a la degeneración neuronal. Sin embargo la inmunoterapia no ha sido efectiva en estos pacientes, y por lo tal es controversial esta teoría. <sup>(4)</sup>

Se ha cuestionado la existencia una ELA paraneoplásica desencadenada por mecanismos autoinmunes, esto por los hallazgos de anticuerpos antineurales en algunos



pacientes con la enfermedad; pero los estudios epidemiológicos no han mostrado un número elevado de tumores asociados con ELA, pero el síndrome neurológico en estos pacientes se limita después de eliminar la neoplasia (siendo las más comunes la de pulmón o riñón). No se conoce una incidencia exacta de enfermedades linfoproliferativas en pacientes con enfermedad de la neurona motora, pero no se ha encontrado la relación causal exacta, y la búsqueda de un tumor se sugiere realizar solo si se presentan indicadores de una posible enfermedad maligna. Se reportaron Linfoma no Hodgking, mieloma y macroglobulinemia, los cuales no responden a la inmunoterapia y la mayoría fallece por la enfermedad neuronal. <sup>(4)</sup>

No se ha podido demostrar que la intoxicación por metales pesados (plomo, mercurio, aluminio) pueda producir enfermedad del sistema motor. <sup>(4)</sup>

Ninguna de las teorías etiopatogénicas señaladas tienen argumentos consistentes o de peso que expliquen de forma adecuada la fisiopatología de la ELA.

## ANATOMIA PATOLÓGICA

El dato principal es la pérdida de células nerviosas en las astas anteriores de la médula espinal y los núcleos motores de la parte baja del tallo cerebral; se afectan primero las neuronas de gran tamaño antes que las pequeñas, las células perdidas son sustituidas por astrocitos y fibrosis; Las células nerviosas que sobreviven son pequeñas y están llenas de lipofuscina, en ocasiones se observa cuerpos de inclusión. La tumefacción del axón proximal es un dato temprano, que antecede a los cambios visibles en el propio cuerpo celular. Las raíces anteriores son delgadas, y hay pérdida desproporcionada de grandes fibras mielínicas en los nervios motores. En los músculos se observa atrofia por denervación en diferentes estadios. <sup>(5)</sup>

La degeneración de los fascículos corticoespirales se manifiesta principalmente en las partes más bajas de la médula espinal, pero se puede rastrear hasta llegar al tallo cerebral a nivel del brazo posterior de la cápsula interna y la corona radiada por medio de tinciones para lípidos, que ponen de manifiesto a los macrófagos que se acumulan como reacción a la degeneración de la mielina. Hay pérdida de células de Betz en la corteza motora, lo que da lugar a atrofia del lóbulo frontal. Las terminaciones presinápticas de las células de Betz muestran aumento en el número de mitocondrias en estadios tempranos. Las inclusiones intraneuronales se observan en neuronas degeneradas y en la glia. La ubiquitina se encuentra en las autopsias en más del 80 % de los casos de ELA . Sasaki e Iwata observaron cuerpos de Lewy, pero no es común observarlos. <sup>(20)</sup>

Los núcleos motores de tallo cerebral sufren degeneración, especialmente los de localización inferior ( Núcleo del Hipogloso ), en menor grado los núcleos superiores; el núcleo del III, IV y VI nervios craneales presentan degeneración discreta que clínicamente no se manifiesta una oftalmoparesia <sup>(1)(10)</sup>

La pérdida de las neuronas del asta anterior esta en todos los niveles medulares, excepto al núcleo de Onuf en el segmento S 2, el cual es muy resistente y explica la conservación de la inervación esfinteriana hasta fases tardías de la enfermedad. Las columnas posteriores de la médula espinal se respetan y existe degeneración del núcleo de Clarke y de los tractos espinocerebelosos. <sup>(1) (9)(10)</sup>

Hay pocos estudios de pacientes con demencia y ELA, además de la alteración antes descrita, se ha observado una pérdida neuronal extensa con gliosis que afecta el área premotora, en particular las circunvoluciones frontales superiores y a la corteza inferolateral de los lóbulos temporales. <sup>(1) (5)</sup>

## CUADRO CLINICO

La presentación clínica clásica de ELA es insidiosa, progresiva, depende del área del sistema nervioso donde este el daño primario . Se distinguen 3 formas de presentación clínica al inicio de la enfermedad: braquial y crural, las cuales aparecen casi en igual frecuencia ( 80 a 75 % del total de ELA ), pero predomina en las extremidades superiores en un 5 % más que en las inferiores, y del 19 al 25% el inicio es bulbar; estos hallazgos en frecuencia de presentación del cuadro inicial son similares ha estudios realizados en Europa, Estados Unidos, Brasil y Argentina <sup>(5) (8) (12)(15) (21)(22)(23)(24)</sup>. Chió y colaboradores en su estudio prospectivo en 221 pacientes observaron el inicio bulbar más frecuente en las mujeres en comparación con los hombres (  $p = 0.005$  ).<sup>(12)</sup>

### Presentación braquial.

En la mayoría de los enfermos comienza asimétrica la parálisis y amiotrofia que inicia en los músculos del pulgar ( abductor corto y adductor ), progresivamente se afectan los otros músculos de la eminencia tenar ( oponente y flexor corto del pulgar ). Al atrofiarse la eminencia tenar el pulgar se dirige hacia atrás, esto da la llamada mano de simio de los autores franceses. De forma paulatina se afectan los interóseos, palmares y dorsales; la participación de estos músculos se acompaña de amiotrofia de los espacios intermetacarpianos en su cara palmar y dorsal aparecen excavados, posteriormente se afectan los músculos lumbricales y los de la eminencia hipotenar. Progresivamente la amiotrofia se extiende hasta el antebrazo, afectándose los flexores de los dedos y después los extensores quedando los dedos paralizados, inertes y en extensión; a continuación se atrofian el bíceps, tríceps y otros músculos del brazo, seguidos por los músculos de la raíz del hombro ( deltoides, supra e infraespinoso ) y finalmente los del tronco ( dorsal ancho, pectorales, serrato mayor y trapecio ).<sup>(1)(2)</sup>

Al cabo de unos meses, más rara vez después de un año, se afecta la otra mano. Por lo común, el compromiso de la musculatura contralateral coincide con la aparición de la amiotrofia de los músculos del antebrazo. La parálisis y la amiotrofia adopta aproximadamente la misma topografía que en el lado inicial. Pero es mayor en donde inicio el cuadro. La amiotrofia compromete posteriormente los músculos inferiores. Se

acompaña más a menudo de hiperreflexia, a veces existe normorreflexia, hiporreflexia o arreflexia, según el predominio de la neurona motora afectada ( central o periférica).<sup>(2)</sup>

Las fasciculaciones, calambres musculares y parestesias se encuentran en el 25 % de los pacientes. <sup>(1)(2)(5)</sup>

#### Presentación crural.

Conocida como la forma pseudopolineurítica de Marie Patrikios o lumbar. Frecuentemente presenta al inicio hiperreflexia con reflejos policinéticos y espasticidad, sin déficit motor o mínimo, posteriormente comienza la pérdida de la fuerza para la dorsiflexión del pie ( principalmente por amiotrofia de los peroneos y tibial anterior ) y rápidamente da una marcha en estepaje, poco después se afecta la flexión plantar. Suele ser de comienzo asimétrico, rara vez las dos extremidades al mismo tiempo, con amiotrofia de los gemelos y abolición del reflejo aquileo; esto orienta más hacia una polineuropatía, lo cual provoca errores diagnósticos. La parálisis y la amiotrofia con el transcurso del tiempo se extienden a todo el miembro inferior y hay abolición de los reflejos rotulianos. El síndrome piramidal no es tan manifiesto como en el comienzo braquial, suele ser poco aparente y de aparición tardía. <sup>(2)</sup>

En el lado menos afectado puede encontrarse signo de Babinski, en lado afectado suele haber parálisis del dedo gordo que lo enmascara, por tal motivo es importante a la exploración encontrar fasciculaciones en los músculos con atrofia, y sobre todo, en los aparentemente indemnes, así como los calambres. Suele posteriormente afectarse los miembros superiores 8 a 15 meses después del inicio del cuadro en las extremidades inferiores. <sup>(2) (5)</sup>

#### Presentación bulbar.

Conocida como parálisis labioglosolaríngea de Duchenne, puede constituir la primera manifestación de la enfermedad, a veces inicia al mismo tiempo que en las extremidades, pero más frecuentemente se presenta después. Se afectan de forma casi simétrica y progresiva los núcleos de los siguientes nervios craneales: hipogloso, vago, glosofaríngeo, facial y trigémino motor. <sup>(2)(5)</sup>

Los primeros síntomas que manifiestan son alteraciones en la voz, como resultado del compromiso de la musculatura lingual, peribucal y velopalatina; la musculatura laríngea se afecta más tardíamente. Al paralizarse progresivamente el velo del paladar la voz adquiere timbre nasal, el lenguaje es disartrico y progresa a la anartria. <sup>(9)</sup>

La atrofia lingual es bilateral, pierde lisura dando el aspecto de "lengua geográfica", presenta dificultad para su movilización y un signo muy característico es la presencia de fasciculaciones. Al mismo tiempo se puede afectar la musculatura facial en su porción inferior ocasionando que el enfermo no pueda succionar, silbar, besar, etc. En las etapas finales los músculos del mentón se atrofian y dan un aspecto de mentón "punteado" y permanecen con la boca entreabierta por debilidad de los músculos masticatorios. <sup>(2) (5)</sup>

Más tarde sobrevienen los trastornos de la deglución, desarrollando disfagia progresiva, en un inicio solo a sólidos, posteriormente a líquidos y reflujo por la nariz. Desde el comienzo de la parálisis deglutoria existe sialorrea; pudiendo existir la posibilidad de disfagia total. <sup>(2)</sup>

#### Variantes de ELA.

##### ELA y demencia.

La alteración en el gen del cromosoma 9q21 – 22 pueden tener un deterioro cognoscitivo que preceda, acompañe o siga a las características de ELA, las pruebas psicométricas muestran un deterioro cognoscitivo frontotemporal y las manifestaciones clínicas más sobresalientes son: deterioro de la higiene personal y del aseo, conducta social inapropiada, desinhibición emocional y alteraciones del lenguaje ( palabra estereotipada, ecolalia, perseveración y mutismo.); el cuadro clínico y evolución es similar a la ELA típica. <sup>(1) (25)</sup>

##### ELA, Demencia y parkinsonismo.

Se patrón de herencia es autosómica dominante cuyo gen se localizada en el cromosoma 17q21 que codifica para la proteína tau, se ha observado esta presentación clínica en la isla de Guam y sus signos extrapiramidales en los pacientes con ELA son notorios en 5

% y la demencia en 4 % . El parkinsonismo en ELA por anatomía patológica carece de cuerpos de Lewy a diferencia de la enfermedad de Parkinson típica.<sup>(1)</sup>

Generalmente la función sexual y los esfínteres vesical y anal están respetados, pero el 4 % de los pacientes con ELA pueden tener pérdida del control de los mismos <sup>(1)</sup>. Prácticamente todos fallecen por trastornos bulbares. Algunos estudios neuropsicológicos han encontrado alteraciones en la memoria inmediata visual y verbal, más no existen hoy en día datos anatomopatológicos para considerar que los pacientes con ELA tengan alteraciones de la memoria de fijación o consolidación, y sí pueden darse por alteración de la evocación (afectación prefrontal ). <sup>(25)</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de ELA es orientador, pero no es específico por sí solo para dar un diagnóstico definitivo al apoyarse solo en las características de debilidad progresiva, atrofia, fasciculaciones e hiperreflexia que afectan diferentes regiones del cuerpo. Requiere el apoyo de la electromiografía que demuestren la denervación y la presencia de fasciculaciones, así como estudios de velocidades de neuroconducción, laboratorio e imagen. <sup>(3) (4) (5)</sup>

En estudios realizados en la década pasada reportaron una frecuencia elevada de errores diagnósticos realizados por los médicos. Los errores diagnósticos más comunes son los falsos negativos ( en un 41.5 %), al realizar el diagnóstico erróneo de ELA cuando el paciente tenía otra enfermedad. Por tal motivo, los criterios de "El Escorial" en base a un consenso llevado por los expertos a nivel internacional, son útiles como criterios de inclusión de ensayos terapéuticos y permiten definir los elementos esenciales para el diagnóstico de ELA. <sup>(26)</sup>

Los criterios de El Escorial de 1994, se basan en los signos clínicos de alteración de neurona motora superior e inferior y en estudios paraclínicos para establecer el diagnóstico clínico de ELA; se realiza (sin la confirmación patológica) con diferentes niveles de certeza solo con la evaluación clínica; así subdivide a la ELA en categorías que comprenden: definida, probable, posible y sospecha, con base a la distribución topográfica cardinal en 4 regiones anatómicas del sistema nervioso central ( tallo cerebral y tres regiones de la médula espinal: cervical, torácica y lumbosacra). <sup>(3)(26)</sup>

Los siguientes hallazgos son incompatibles con el diagnóstico de ELA y pueden ser explicados por otra enfermedad:

1. Alteración en la sensibilidad.
2. Alteraciones esfinterianas.
3. Disfunción del sistema nervioso autónomo.
4. Anormalidades de la vía visual anterior.
5. Movimientos anormales asociados a Enfermedad de Parkinson.
6. Anormalidades cognitivas asociadas a Enfermedad de Alzheimer. <sup>(27)</sup>



**CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE EL ESCORIAL 1994 PARA LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.**

SOSPECHA DE ELA	Debilidad/ Atrofia / Hiperreflexia / Espasticidad EMG / VNC / Neuroimagen		
	POSIBLE ELA	PROBABLE ELA	DEFINITIVA ELA
Más de 2 regiones Con signos NMI ↓	1 región con signos NMS + NMI ↓	2 regiones con signos NMS + NMI ↓	3 regiones con signos NMS + NMI ↓
> 1 región con signos NMS	> 2 regiones con signos NMS / NMI ↓	> 2 regiones con signos NMS / NMI ↓	> 3regiones con signos NMS / NMI ↓
	Signos de NMI en las regiones con NMS ↓	Signos de NMI en las regiones con NMS ↓	Excluir lesiones estructurales
	Signos de NMS en las Regiones con NMI ↓	Signos de NMS en las regiones con NMI ↓	
	Excluir lesiones estructurales	Excluir lesiones estructurales	

Subcommittee on Motor Neuron Disease/ 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 Collaborators. El Escorial: World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (suppl) : 96 – 107.

EMG = Electromiografía, VNC = Velocidades de neuroconducción, NMS = Neurona Motora Superior, NMI = Neurona Motora Inferior.

En Europa el tiempo que transcurre entre el primer síntoma y el diagnóstico en promedio es de 17.8 meses, y se realiza más rápido el diagnóstico si el cuadro clínico inicial es de comienzo braquial ( 15.5 meses ) y los que tardan en diagnosticarse son los que tienen un comienzo en las extremidades inferiores ( 21.8 meses ); estos hallazgos en América del Sur, ( Brasil y Argentina ) sólo difieren en que los síntomas de inicio braquial se diagnostican un poco antes (14.9 meses), pero en las extremidades inferiores, solo el 27 % de los casos son diagnosticados entre 15 y 24 meses. <sup>(23)(24)</sup>

Al momento de ser diagnosticados se observó que aparte del síntoma inicial tenían hallazgos clínicos de progresión de la enfermedad, en relación si estaban afectadas dos regiones ( bulbar + braquial ó 4 extremidades) ó tres regiones ( bulbar, braquial y crural ); en Europa ( muestra 151 pacientes ) a los 12 meses de iniciado la sintomatología y momento en el cual eran diagnosticados el 67.3 % tenía alteración de las 3 regiones, y en

América del Sur ( muestra 56 pacientes ) se observó 63.3 % tenían manifestación clínica en 3 regiones a las 12 meses. <sup>(23)(24)</sup>

En el año 2000, El Escorial realiza una revisión de estos criterios diagnósticos modificándolos y agregando otra categoría, proponiendo para el apoyo diagnóstico además del neurofisiológico, considerar la aplicación de exámenes de laboratorio y neuroimagen para excluir otras causas. <sup>(3)</sup>

#### REVISIÓN DE EL ESCORIAL DEL AÑO 2000 DE LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA

CATEGORÍA DIAGNOSTICA	RASGOS CARACTERÍSTICOS
<b>ELA DEFINITIVA</b>	Signos de NMS y NMI bien definidos, en la región bulbar y al menos en dos regiones espinales; o Signos de NMS y NMI en tres regiones espinales.
<b>PROBABLE ELA</b>	Signos de NMS y NMI por los menos en dos regiones con algunos signos de NMS se presenten antes que los de NMI.
<b>PROBABLE ELA APOYADO POR LABORATORIO</b>	Signos clínicos de NMS y NMI solo en 1 región; o Solo signos de NMS presentes en 1 región y signos de NMI definidos por criterios electrofisiológicos que estén presentes por lo menos en dos regiones.
<b>POSIBLE ELA</b>	Signos clínicos de alteración de la NMS y NMI solo son hallados en una región; o Signos de NMS en dos o más regiones; o Signos de NMI aparecen antes que los signos de NMS.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293 – 9.

La introducción de la categoría ELA clínicamente probable – apoyada por laboratorio, elimina la categoría de sospecha de ELA y marca la diferencia con los primeros criterios de El Escorial de 1994. <sup>(3) (29)</sup>

La combinación de hallazgos clínicos y electromiográficos son empleados en el diagnóstico con el objetivo de excluir otras causas que cursen con cuadro clínico parecido a ELA. <sup>(2)(20)(21)</sup>

#### **Estudios paraclínicos.**

Las pruebas diagnósticas para apoyar el diagnóstico de ELA son los estudios de neurofisiología, y de ellos la electromiografía y posteriormente la neuroimagen, y en caso de no ser concluyentes se pueden realizar exámenes especiales de laboratorio clínico y neuropatología. Hay diferencias en cuando al método de estudio realizado para apoyar el diagnóstico entre Europa y América del Sur, ya que en Europa se realizan la electromiografía al 98 % de los pacientes y en América del Sur al 100 %, resonancia magnética al 78 en Europa y 68 % en América; estudios de neurofisiología complementarios distintos a electromiografía 50/ 6.5 % respectivamente y finalmente la biopsia de músculo 8.5 % en América y sesgado en el estudio realizado en Europa, donde por país encontramos diferencia, Alemania les realizó biopsia al 50 % de sus pacientes en cambio España solo al 10 %. <sup>(23)(24)</sup>

#### Exámenes de laboratorio.

Se puede encontrar elevación de creatinin kinasa (CK) dos a tres veces del límite superior normal en algunos pacientes con ELA y ser secundario a la denervación; el resto de exámenes de laboratorio suelen ser normales. Se deben realizar sobretodo si se sospecha de causas que puedan dar un cuadro semejante a ELA, entre ellas de etiología autoinmune, metabólica, neoplásica, infecciosa o enfermedades vasculares. <sup>(1)</sup>

En la punción lumbar se observa en el 30 % de los pacientes incremento en las proteínas de alrededor de 50 mg/dl y en un 10 % alrededor del 75 mg/dl, estos valores pueden tener mayor incremento en la presencia de linfoma o gammapatía monoclonal. Los anticuerpos antigangliósido GM1 solo están presentes en menos del 10 % de los pacientes con ELA. <sup>(4)</sup>

#### Evaluación neurofisiológica.

De acuerdo a los criterios de El Escorial son tres las razones que justifican la realización de electromiografía (EMG) en los pacientes con sospecha de ELA:

1. Confirmar la alteración clínica de NMI en las regiones afectadas.
2. Detectar electrofisiológicamente la evidencia de NMI cuando la alteración clínicamente esta en regiones unilaterales.
3. Excluir otros procesos fisiopatológicos. <sup>(27)</sup>

Así como la realización de pruebas electrofisiológicas para descartar la alteración en el sistema nervioso periférico en los pacientes con sospecha de ELA: velocidades de neuroconducción y examen con electrodo de aguja concéntrico. <sup>(3)</sup>

### Electromiografía.

Los primeros diagnósticos topográficos electrofisiológicos fueron elaborados por Lambert y Mulder, quienes elaboraron los criterios diagnósticos por electromiografía para ELA considerando durante el examen la necesidad de realizarlo con electrodo de aguja para evaluar a los pacientes con sospecha de ELA y principalmente de inicio antes de los 50 años; documentados los hallazgos de potenciales de fibrilación en por lo menos 3 extremidades, o 2 extremidades y en músculos craneales, así como reducción en el número e incremento en la amplitud y duración de los potenciales de acción de la unidad motora. <sup>(3) (30)</sup>

Elabora criterios diagnósticos de las velocidades de neuroconducción: excitabilidad eléctrica normal de las fibras nerviosas motoras, velocidad de conducción nerviosa motora dentro de rangos normales en músculos donde relativamente no están afectados, la velocidad de conducción de la fibra motora no sea menor de 70 % del valor promedio normal de acuerdo a la edad en los nervios de los músculos más severamente afectados y excitabilidad con velocidad normal de las fibras nerviosas sensitivas en los músculos de las extremidades más afectadas. <sup>(3)</sup>

En 1991 Benhia y Kelly en un estudio realizado a 133 pacientes con diagnóstico clínico de ELA, encontraron en un 30 % de ellos que no cumplieron con los criterios de Lambert, debido a que se observaba en ellos denervación aguda en una o dos extremidades o en músculos bulbares, por tal motivo se modificaron los criterios de Lambert y el porcentaje de casos no diagnosticados se redujo de 38 a 27 % al tomar en cuenta este hallazgo. <sup>(32)</sup>

La revisión de los criterios de El Escorial describe los hallazgos electromiográficos de denervación aguda y crónica secundarios a la alteración de la NMI, la topografía de signos localizados en por lo menos 2 de las 4 regiones del sistema nervioso central que en su conjunto apoyan el diagnóstico de ELA .<sup>(2)</sup>

Características de la denervación aguda.

La presencia de ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación son esenciales para el diagnóstico de ELA, sin embargo no son específicos, debido a que pueden estar presentes en otras patologías: miopatía necrotizante o después a una larga evolución de enfermedades neuromusculares. En etapas iniciales pueden ser localizadas y simétricas, a pesar de ser una enfermedad generalizada, tiene una alta posibilidad de encontrarlas en el tibial anterior, primer interóseo dorsal, abductor pollicis brevis, deltoides y músculos paraespinales torácicos, en cambio disminuyen hasta en un 50 % en los músculos bíceps braquial y vasto lateral. <sup>(2) (3)</sup>

#### TOPOGRAFIA DE LA DENERVACION AGUDA / CRONICA EN ELA

REGION DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	CONSIDERARLO POSITIVO
Tallo cerebral	Involucra un solo músculo ( de la lengua, facial o de la masticación ).
Médula espinal cervical	Al menos dos músculos afectados e inervados por diferentes raíces o nervios periféricos.
Médula espinal torácica.	Los músculos paraespinales estén afectados por debajo de T6 o músculos abdominales.
Médula espinal lumbo - sacra	Al menos dos músculos afectados inervados por diferente raíz o nervios periféricos

Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293 - 9.

**Características de la denervación aguda.**

La presencia de ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación son esenciales para el diagnóstico de ELA, sin embargo no son específicos, debido a que pueden estar presentes en otras patologías: miopatía necrotizante o después a una larga evolución de enfermedades neuromusculares. En etapas iniciales pueden ser localizadas y simétricas, a pesar de ser una enfermedad generalizada, con una alta posibilidad de encontrarlas en el tibial anterior, primer interóseo dorsal, abductor pollicis brevis, deltoides y músculos paraespinales torácicos, en cambio disminuye hasta en un 50 % en los músculos bíceps braquial y vasto lateral. (3) (30)

**CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS DE ALTERACIÓN MNI EN ELA**

**SIGNO ELECTROFISIOLÓGICO DESCRIPCIÓN**

Denervación aguda	Potenciales de fibrilación. Ondas agudas positivas.
Denervación crónica	Grandes PUM: aumento de su duración, amplitud y de sus fases/ vueltas. Reducción del patrón de interferencia (disminución del reclutamiento) con velocidad de disparos > 10 Hz ( a menos que sea importante el componente de NMS entonces la frecuencia de velocidad es < 10 Hz). PUM inestables. Potenciales de fasciculación suelen ser de larga duración y polifásicos y casi siempre detectables.

PUM = Potenciales de unidad motora.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293 – 9.

**Características de la denervación crónica.**

Los 3 signos por denervación crónica son: potenciales de unidad motora grandes, disminución del patrón de interferencia e inestabilidad de los potenciales de la unidad

motora. La prolongación de la sobrevida de las unidades motoras se refleja en el aumento de la duración de los potenciales de unidad motora e incremento en su amplitud, y después en el número de fases ( cuatro o más ), lo anterior es secundario a la descarga asincrónica de nuevos componentes de fibras musculares que va con la reinervación de las unidades motoras y es un hallazgo en las etapas tempranas de ELA. <sup>(3) (30)</sup>

Los potenciales de unidad motora pueden ser de baja amplitud cuando el cuadro de ELA es rápidamente progresivo y obedece a un tiempo insuficiente para formar reinervación colateral o en la fase avanzada de la enfermedad al quedar pocas neuronas en el asta anterior, las restantes unidades motoras pueden ser insuficientes. <sup>(3)</sup>

La progresiva pérdida de neuronas del asta anterior durante el curso de ELA conlleva a la reducción de los potenciales de unidad motora cuando es activado por la contracción muscular voluntaria, con incremento en la frecuencia de las descargas de los potenciales de las unidades motoras de las neuronas que aún sobreviven; conforme la enfermedad progresa puede relevar una marcada disminución en el número de potenciales de unidad motora y un considerable aumento en la frecuencia de disparos; en casos avanzados, 2 ó 3 unidades motoras disparan a una frecuencia de 20 Hz. En ELA cuando el principal componente es la NMS se encuentra disminución en el número de potenciales de unidades motoras debido a que son pocas las unidades reclutadas; si la frecuencia de disparo es menor de 10 Hz representa un predominio de NMS. <sup>(3)</sup>

Los potenciales por fasciculaciones son más complejos y menos estables que las descargas observadas en individuos sanos, pueden estar presentes en la denervación y reinervación; en etapas tempranas de ELA se originan de la porción proximal de la unidad motora y en las tardías de la porción distal del axón. <sup>(3)</sup>

#### Velocidades de neuroconducción.

Las velocidades de conducción motora son importantes, ya que por medio de ellas se puede reconocer neuropatías periféricas, mononeuropatías y poliradiculopatías que pueden confundir con ELA.. En etapas tempranas de la enfermedad las velocidades de conducción y las latencias distales motoras son normales, al progresar la debilidad

muscular y la atrofia hay leve disminución y prolongación de las velocidades de conducción, de las latencias distales y de la latencia de la onda F. <sup>(2) (31)</sup>

La pérdida de fibras motoras mielínicas genera las fibras motoras restantes continúan conduciendo lentamente a una velocidad mínima de 35 m/seg, pero no caen por debajo del 70 % del límite inferior normal. Es necesario descartar neuropatía con bloqueo de la conducción, para su confirmación se requiere la reducción mayor del 10 % en la amplitud y área entre dos sitios estimulados y por lo menos 3 cm de separación entre ellos. <sup>(31)</sup>

Las velocidades de neuroconducción sensitiva sus valores son normales o tienen cambios leves. Los pacientes con ELA pueden presentar alteraciones secundarias a neuropatías por atrapamiento que den anomalías en uno o más parámetros, o coexistir con enfermedades que condicionen el desarrollo de neuropatía muy independientemente de ELA. <sup>(31)</sup>

#### Prueba de estimulación repetitiva.

Se observa un decremento de menos del 10 % en ELA, el aumento en el decremento está relacionado a una rápida progresión de la enfermedad secundario a la inestabilidad de la transmisión neuromuscular por las nuevas terminales nerviosas colaterales y tienen las mismas características que la miastenia gravis. Solo el decremento amplio en músculos con potenciales de acción muscular normales puede sugerir un trastorno primario de la unión neuromuscular. <sup>(30)</sup>

#### Neuroimagen.

La resonancia magnética de cráneo es normal en los pacientes con ELA y es útil y necesaria para descartar problemas que puedan presentarse con cuadro similar: neoplasias de la médula espinal, de la base del cráneo, hernias de discos intervertebrales, siringomielia o espondiloartropatía cervical. <sup>(1)(4)</sup>

La medición por espectroscopia en resonancia magnética del número de neuronas que sobreviven en la corteza motora y la estimulación magnética de la misma nos permiten evaluar la conducción de la vía corticoespinal, pero aún se tiene que mejorar la



sensibilidad y especificidad para valorar su aplicación de forma rutinaria en los pacientes con ELA. <sup>(4)(33) (34)</sup>

Biopsia de músculo.

Solo esta indicada cuando se quiere descartar una miopatía; suele mostrar en ELA pequeñas fibras anguladas, pequeños grupos de fibras atróficas y sin patrón de agrupamiento. <sup>(1) (3)(10)</sup>

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido al pronóstico sombrío de esta enfermedad es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que puedan semejar un cuadro de ELA, si bien algunas también son progresivas, otras pueden mejorar con tratamiento médico o quirúrgico según sea el caso. Para poder orientar el diagnóstico es útil clasificar a las enfermedades con fisiopatología diferente a la destrucción de la neurona motora en categorías de acuerdo al predominio de la sintomatología.

### Enfermedades con signos y síntomas de neurona motora inferior.

Los pacientes presentan debilidad en una o más extremidades y a la exploración tienen signos de alteración de la NMI. Este grupo suele ser donde se dificulta el diagnóstico de ELA, es frecuente observar falsos positivos y falsos negativos. En ellos se incluyen:

- Radiculopatía compresiva: cervical o lumbosacra.
- Plexopatía: por tumores neurogénicos del tórax, neuropatía del braquial, diabetes mellitus.
- Polineuropatía: sensitivomotora, motora pura, bloqueo multifocal de la conducción, polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante.
- Mononeuropatía: por atrapamiento, mononeuropatía múltiple.
- Alteración en la unión neuromuscular: Miastenia gravis, síndromes miasténicos.
- Miopatías: miositis de cuerpos de inclusión, polimiositis. (3) (5) (24)

### Enfermedades con signos y síntomas de neurona motora superior.

Los pacientes suelen tener espasticidad que condiciona marcha inestable, debilidad leve a moderada, hiperreflexia en las extremidades inferiores, signo de Babinski. Las extremidades superiores y los músculos bulbares pueden estar involucrados. Entre ellos tenemos:

- Esclerosis múltiple.
- Mielopatía asociada a HTLV – 1.
- Paraparesia espástica hereditaria.

- Secundarios a enfermedad vascular cerebral con hemiparesia espástica.
- Paraparesia tóxica espástica. <sup>(28)</sup>

Enfermedades que presentan signos y síntomas de neurona motora inferior y superior.

Presentan signos y síntomas que indican alteración tanto del sistema nervioso central como periférico, con signos pueden tener más alteración en el sistema motor y pueden causar confusión:

- Espondilosis cervical con mielopatía y radiculopatía.
- Tumor de médula espinal, malformación arteriovenosa, tumor del foramen magno.
- Siringomielia.
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- Infecciones por espiroquetas: enfermedad de Lyme, sífilis.
- Adrenomieloneuropatía.
- Neuropatía por toxicidad de los organofosforados. <sup>(31)(5) (28)</sup>

Síntomas bulbares con signos de neurona motora superior o inferior.

Los pacientes frecuentemente presentan disartria, disfagia o ambos. Miastenia gravis es la causa más frecuente que da esta sintomatología, pero también pueden ser síntomas secundarios a:

- Miastenia gravis.
- Lesiones estructurales cerebrales: neoplásicas, enfermedades vasculares isquémicas.
- Parálisis pseudobulbar.
- Siringobulbia. <sup>(31)(5) (28)</sup>

Síndromes de ELA – Like.

Se refiere a los síntomas de neurona motora en los que se conoce que son secundarios a otras condiciones clínicas y que causan la enfermedad. Entre ellos están:

- Defecto enzimático inherente: deficiencia de hexosaminidasa A.
- Por lesión física: tratamiento con radioterapia, siringomielia postraumática.
- Endocrina: enfermedades de la tiroides y paratiroides.
- Postinfecciosa: síndrome postpolio.
- Inmunológicas: paraproteinemia, con anticuerpos anti-GM1.
- Por toxinas exógenas: mercurio, plomo.
- Neoplásicas: linfoma, cáncer.<sup>(28)</sup>

#### Enfermedades con signos de atrofia espinal muscular.

Esta última categoría es de inicio en la edad adulta, que abarca un amplio espectro de enfermedades primarias de la neurona motora. Han sido clasificadas de acuerdo al patrón de interferencia, distribución de la debilidad y edad de inicio.

- Predominio proximal:  
Escapuloperoneal.
- Predominio distal:  
Enfermedad de Kennedy ( Atrofia bulbar – espinal ligada al X ).  
Amiotrofia monomérica.  
Asimétricas o no clasificadas.<sup>(3)(5)(28)</sup>

Al mencionar las patologías previas se recalca la importancia de un diagnóstico oportuno y preciso no solo de ELA, sino también de las patologías que puedan semejarla y que conlleve a un tratamiento y una sobrevida diferente.

## TRATAMIENTO

El tratamiento en ELA tiene dos objetivos: el primero, detener y/o retrasar el curso de la enfermedad y el segundo, el disminuir o mitigar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los enfermos.

### Manejo sintomático

#### Lenguaje.

Las anomalías en el habla son causadas por la disfonía y disartria progresivas, se da tratamiento basado en la terapia del lenguaje en los estadios tempranos o en los casos de progresión lenta. Conforme avanza la enfermedad la palabra es ininteligible y se emplean pizarrones, abecedarios y/o dispositivos electrónicos como auxiliares de la comunicación.

(5)(35)

#### Sialorrea.

La sialorrea y la dificultad para la masticación se se presentan varios meses después de las anomalías en el lenguaje; secundarios a la debilidad de los músculos extensores del cuello, los masticadores, de la lengua, velo del paladar, musculatura faríngea y laríngea y la dificultad deglutoria. La disminución en la producción de la saliva se logra a través de medicamentos, el de elección es glucopirrolato y de segunda los tricliclos. La toxina botulínica ha sido empleada en el manejo de la sialorrea; Porta y Gamaba inyectaron en las glándulas submaxilares y parótidas una dosis media de 27.7 U/glándula, presentando una mejoría del 80 %, pero aún no hay estudios con muestras estadísticamente significativas. (35) (36)

#### MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA LA SIALORREA

MEDICAMENTO	DOSIS
Glucopirrolato.	1-2 mg cada 4 hrs.
Amitriptilina.	10 - 150 mg por día.
Imipramina.	50 - 200 mg al día.
Metanfina.	50 - 100 mg cada 4 hrs.
Metilfenidato.	10 - 20 mg cada 8 hrs.
Trihexifenidilo.	2 - 10 mg cada 4 hrs.

Cuadro tomado de Suft, Robert. Symptomatic treatment of ALS. Neurology 1997, 48 (Suppl 4): S 15 - 22.

Las secreciones orofaríngeas espesas pueden obstruir las vías aéreas superiores y pese a los medicamentos mencionados se requiere la aspiración, esta es más eficaz en quienes tienen traqueostomía. Las técnicas de fisioterapia pulmonar son útiles y así como el empleo de nebulizaciones por espacio de 10 a 15 minutos elimina las secreciones bronquiales y pulmonares.

#### Trastornos del sueño y fatiga.

Ocurren por diferentes razones, incluyendo depresión, ansiedad, dificultad respiratoria o problemas de posición secundarios a la inmovilidad, etc; el empleo de medicamentos debe ser cauteloso. Las alteraciones del sueño no dadas por la dificultad respiratoria pueden ser tratadas con difenhidramina, y con medidas de higiene del sueño. Es común que los pacientes con ELA presenten movimientos involuntarios de las piernas e inquietos durante el sueño, en ellos se ha observado una respuesta favorable con Levodopa para regular esta actividad y permitir un mejor descanso. <sup>(35)</sup>

La fatiga es causada por la debilidad, que se manifiesta más cuando intentan realizar las actividades que antes efectuaban con normalidad, pero conforme progresa la enfermedad tiene una capacidad muscular menor. Se recomienda alternar periodos de 10 minutos de trabajo con 10 de descanso con el fin de mejorar el rendimiento y evitar la rápida fatiga que imposibilite las actividades del resto del día y que se va ir modificando de acuerdo al curso progresivo de la enfermedad, destacando la necesidad de requerir dispositivos adicionales a medida que progresa la enfermedad. <sup>(35)</sup>

#### Manejo ventilatorio.

La progresión de ELA se acompaña de un deterioro de la función respiratoria por la debilidad de los músculos respiratorios, siendo las complicaciones respiratorias causa principal de morbilidad y mortalidad. <sup>(35) (36)</sup>

La disnea es el síntoma inicial, especialmente en la posición supina, la presencia de signos de alerta como: taquipnea, lenguaje entrecortado, el uso de músculos accesorios de la respiración y tos débil nos muestran la disfunción de los músculos respiratorios. La

cefalealgia matutina esta relacionada con la hipercapnia, así como la somnolencia excesiva. <sup>(35) (36)</sup>

Cuando inician con síntomas de hipoventilación nocturna o desciende la capacidad vital por debajo de 50 a 60 %, se debe ofrecer al paciente información acerca de la fase terminal de la enfermedad, con el fin de proporcionarle la mejor alternativa terapéutica que le pueda brindar una prolongación de su sobrevida. <sup>(35) (36)</sup>

El manejo respiratorio ideal en todo paciente son prevenir las complicaciones respiratorias y dar apoyo a la función respiratoria, lo cual consiste: en evitar todos los factores que la deterioren más (tabaquismo, desnutrición, infecciones); medicamentos o ejercicios que mejoren la fuerza de los músculos respiratorios; instituir el adecuado soporte ventilatorio (dispositivos no invasivos, traqueostomía o ventilación mecánica); educación en técnicas de aspiración; vacunación contra influenza/pneumococo; tratamiento agresivo en las infecciones de vías aéreas; la colocación de sonda de gastrostomía para disminuir el riesgo de neumonías por aspiración. <sup>(35)</sup>

En los pacientes presentan fatiga intermitente en los músculos respiratorios se pueden usar dispositivos no invasivos, incluyendo presión positiva continua o intermitente en la vía aérea, mejoran la sintomatología secundaria al deterioro respiratorio. El aceptar la traqueostomía y el inicio de ventilación mecánica es una decisión conjunta del paciente y su familia. El costo promedio de la ventilación se encuentra alrededor de \$ 150.000 dólares. <sup>(35)(36)</sup>

Disfagia.

Puede llevar a la desnutrición, incluso hasta la muerte secundaria por broncoaspiración. Las medidas iniciales consisten en cambiar la consistencia de la dieta o la colocación de un collarín para corregir la posición del cuello durante la deglución; las más agresivas como la gastrostomía están indicadas cuando el aporte calórico es insuficiente que condiciona una pérdida mayor del 10 % del peso corporal normal antes del diagnóstico, progresión de la disfagia que condiciona episodios repetidos de asfixia, neumonía recurrente por broncoaspiración y deshidratación.

En general se aprueba el uso de nutrición enteral a través de sonda de gastrostomía, esofagoscopia cervical, gastrostomía percutánea endoscópica ( GPE ) o yeyunostomía. En general la GPE es el método que se prefiere realizar en estos pacientes por sus ventajas: fácil colocación con anestesia local, cambios flexibles en la dieta, se puede administrar en bolos o en infusión continua, se realiza en casa o se compra suplemento alimenticio comercial, se administra en un tiempo promedio, tiene bajo riesgo de desarrollar diarrea ( lo contrario a la yeyunostomía ). Los factores de riesgo por su aplicación son presentar regurgitación y aspiración y para disminuir tales riesgos se debe mantener la cabeza del paciente elevada durante la administración del alimento y agregar medicamentos procinéticos.<sup>(35)(36)</sup>

Si el paciente presenta compromiso respiratorio puede ser peligrosa la colocación de GPE, por el posible surgimiento de atelectasias basales a través de la presión del estómago inflado contra el diafragma debilitado, para evitar lo anterior se sugiere recomendar al paciente y su familia, la toma de decisiones tempranas antes que la capacidad vital sea menor del 50 % del valor normal, sin embargo la colocación temprana no ha demostrado prolongar la sobrevida.<sup>(35)(36)</sup>

#### Fasciculaciones, calambres y espasticidad

Calambres y parestesias se presentan en alrededor 25 % de los pacientes y los medicamentos principalmente empleamos para disminuirlos son el sulfato de quinina y carbamazepina. Para la espasticidad la valoración subjetiva del paciente es quien va a normar la conducta terapéutica a seguir, se suele emplear baclofen en dosis de 10 – 80 mg diarios, tizanidina con dosis de 6 – 24 mg al día y diazepam 5mg por día con incremento gradual.<sup>(35)</sup>

#### Otros síntomas.

La risa y llanto inmotivado suele presentarse alrededor del 50 % de los pacientes con ELA y se debe a una demostración anómala del afecto, que puede ser perturbadora en situaciones sociales para el paciente y el fármaco de primera elección es la amitriptilina.

<sup>(35)</sup>



La depresión reactiva está en el 11% de los pacientes se presenta después de que se da a conocer el diagnóstico y es importante dar un manejo combinado: antidepresivos y valoración por psicología; el medicamento empleado en primer lugar es la amitriptilina y en segundo, los inhibidores de la captura de serotonina. <sup>(4)(35) (37)</sup>

El dolor en ELA aparece en los últimos estadios de la enfermedad como resultado de tensión excesiva de los huesos y articulaciones al perder su vaina muscular protectora secundaria a la atrofia; además las contracturas musculares y la rigidez muscular pueden ser dolorosas o ser secundarios a presión cutánea por inmovilidad. Por lo general estas molestias se tratan con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia. <sup>(35)</sup>

#### Tratamiento farmacológico.

Debido a que no se ha podido esclarecer una definida fisiopatología el tratamiento farmacológico esta encaminado a tratar algunas de las alteraciones descritas, con el fin de limitar la progresión de la enfermedad.

El riluzol es un antagonista glutamatérgico, la única droga que ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Comida ( FDA ) para el tratamiento de ELA . su eficacia se basa en la evidencia que da soporte a la teoría de excitotoxicidad por glutamato en la patogénesis de la enfermedad. En dos ensayos terapéuticos prolongo la sobrevida de 3 a 6 meses. En un ensayo el tratamiento era más lenta la disminución de la fuerza en los músculos de las extremidades, pero no se observó beneficio en el resto de las variables como: estado funcional, función respiratoria. En otro análisis retrospectivo los pacientes que habían recibido riluzol continuaban en un estado leve de la enfermedad. Su uso de forma rutinaria tiene los siguientes inconvenientes como la falta de beneficio observada en la mayoría de sus variables, la prolongación tan modesta de la sobrevida y el costo relativamente del fármaco, además de que el fármaco no detiene la enfermedad. Alrededor del 10 al 15 % de los pacientes suspenden el tratamiento debido a los efectos colaterales ( fatiga inespecífica, anorexia, problemas gastrointestinales ) y algunos lo suspenden por elevación de las enzimas hepáticas, por lo que requiere la monitorización continua con pruebas de funcionamiento hepático. <sup>(38)(40)</sup>

Otros medicamentos se ha empleado en ensayos clínicos: antagonistas del glutamato, entre ellos aminoácidos de cadena ramificada, lamotrigina, dextrometorfano, gabapentina; antioxidantes: vitamina E, acetilcisteína, selegilina, creatina, selenium, coenzima Q 10 sin obtener un efecto benéfico.<sup>(4)</sup>

Estudios rdbomizados placebo controlados con topiramato para evaluar su seguridad y su efecto en la progresión en pacientes con ELA, se observó una disminución de la fuerza de las extremidades superiores del 33 %, pero para ello se han empleado dosis elevadas del mismo (máximo 800 mg/día), sin mostrar un efecto en la disminución de la capacidad vital o tiempo de sobrevida en pacientes con traqueostomía. La defunción ocurrió en ambos grupos por las mismas causas, no son sus resultados tan valorables, debido a que en los dos estudios solo han concluido hasta 12 meses en alrededor del 50 % de los pacientes, secundario a que mueren los pacientes o abandonan el estudio.<sup>(41)</sup>

Lo anterior recalca la importancia del manejo sintomático para mejorar la calidad de vida en estos pacientes, y continuar las investigaciones que nos permitan conocer más acerca de su fisiopatología y por ende, el encontrar un tratamiento específico para esta entidad que nos permita limitar su progresión.

## **EVOLUCION Y PRONOSTICO**

ELA tiene curso progresivo y fatal que se debe informar al paciente al momento del diagnóstico. En la actualidad solo hay un marcador pronóstico de progresión, las pruebas de función respiratoria, y de sus parámetros el distintivo es la capacidad vital que al disminuir más del 60 - 50 % de su valor normal implica que el desenlace de la enfermedad se acerca<sup>(10)</sup>.

En el estudio realizado por Rivière <sup>(40)</sup> clasifica a los pacientes con ELA en 5 estadios clínicos en su evolución:

Estadio 1 ( Leve ) de ELA. Se presenta al realizar el diagnóstico, comprende el tiempo mínimo en que se realice el diagnóstico y la aparición de un déficit leve de las tres regiones (bulbar, cervical, lumbosacra), es decir, el paciente es funcionalmente independiente en el lenguaje y en sus actividades diarias como alimentarse o deambular.

Estadio 2 ( Moderado) de ELA. Consiste en déficit moderado de las regiones, o déficit moderado a severo en una región con 2 regiones normales o levemente afectadas.

Estadio 3 ( Severa ) de ELA. Implica que el paciente necesita asistencia para 2 ó 3 regiones. El lenguaje es disartrico, y /o el paciente necesita la asistencia para caminar o realizar sus actividades diarias. En este estadio los pacientes no ya no pueden laborar.

Estadio 4 ( Terminal ) de ELA. El paciente no es funcional en por lo menos 2 regiones y disfunción moderada o no funcional en las tercera región.

Estadio 5 de ELA. Ocorre la defunción del paciente.

En base a lo anterior en su estudio con riluzol observó que los pacientes en estadio 1 encontró una mejoría en su supervivencia de 3 a 5 meses, y recalca la importancia de iniciar un tratamiento farmacológico en este estadio, debido a que un tercio de los pacientes de ELA se encuentran dentro de la población económicamente activa y en los pacientes en estadios más avanzados no hay mejoría.<sup>(42)(43)</sup>

En ELA más del 50 % de los pacientes fallece a los 3 años después de la aparición del síntoma inicial, un 20 % vive a los 5 años y un 10 % llega a vivir más de 10 años. <sup>(10) (12)</sup>  
<sup>(15)(44)</sup> En un estudio realizado en una muestra de 180 pacientes, de ellos solo el 7 % vivió 5 años después de comenzado el cuadro, con un promedio de sobrevida de 3 años, y en el sexo femenino e inicio del cuadro a edad arriba del promedio se encontró asociado a una corta sobrevida. <sup>(3)(10)(12)(15)(44)(45) (47)(48)(49)</sup>

No hay estudios en población latina para comparar su promedio sobrevida de ELA en esta población.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **JUSTIFICACIÓN**

En México y en el Hospital General de México, O.D. no existen estudios epidemiológicos sobre la prevalencia, características clínicas, metodología diagnóstica y tratamiento de los pacientes con ELA, por lo tanto desconocemos las características epidemiológicas de ésta entidad en nuestro país, y en especial en la población que acude al Hospital General de México, O.D.

Por otro lado, debido a que este padecimiento es poco conocido por los médicos no neurólogos, existe un retraso en el diagnóstico del padecimiento en la mayoría de los casos tanto en México como en el resto del mundo, y por lo tanto al momento de realizar el diagnóstico se limitan las medidas terapéuticas, sobre todo la terapéutica sintomática que mejoraría la calidad de vida de los pacientes, porque no existe terapéutica farmacológica eficaz que limite la progresión de la enfermedad.

Por lo anterior es necesario realizar estudios epidemiológicos de ELA en el país con el fin de dar a conocer las características particulares de ésta en la población mexicana, lo que a su vez conlleve a un diagnóstico temprano que mejore la calidad de vida de los pacientes al instituir un tratamiento sintomático oportuno.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

1. **Determinar la prevalencia de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica en el servicio de Neurología del Hospital General de México O.D., de enero de 1993 a julio del 2003.**
2. **Conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica que acudieron al servicio de Neurología del Hospital General de México O.D., de enero del 1993 al a julio 2003.**

### **Objetivos particulares:**

1. **Conocer la distribución de la enfermedad por géneros.**
2. **Conocer la edad más frecuente de inicio de la enfermedad.**
3. **Conocer el cuadro clínico inicial del padecimiento con base a la similitud y frecuencia de presentación.**
4. **Conocer el cuadro clínico que presenta a su ingreso a la unidad de Neurología para su diagnóstico.**
5. **Conocer el tiempo que transcurre entre el inicio de la sintomatología y la realización del diagnóstico.**
6. **Identificar la metodología diagnóstica empleada para la confirmación de esta entidad nosológica.**
7. **Identificar la terapéutica más frecuentemente empleada en los pacientes con ELA del Hospital General de México.**

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Población o universo.**

El estudio se realizó en la unidad de Neurología del Hospital General de México O. D. (Delimitación espacial) en los pacientes detectados desde enero de 1993 a julio de 2003, quienes cumplieron los criterios de la Escorial de 1994 y 2000 para el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica definitiva y probable . (Delimitación conceptual).

Se contó con un total de 38 expedientes clínicos que cumplieran las características necesarias para el estudio. Se revisaron los expedientes de cada uno de los elementos que conformaron la muestra, fueron hospitalizados para su estudio y posteriormente se egresaron para su seguimiento en la consulta externa en esta unidad. Se analizaron los distintos elementos de estudio en cada uno de los pacientes.

### **Características del estudio**

El presente trabajo es un estudio transversal descriptivo con una revisión a 10 años de los pacientes con ELA en el periodo comprendido de enero de 1993 a julio de 2003.(Delimitación temporal).

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### Criterios de inclusión:

- Todos aquellos pacientes captados entre enero de 1993 a diciembre 2000 que cumplieron con los criterios diagnósticos de Esclerosis Lateral Amiotrófica de El Escorial de 1994 para las categorías de ELA probable y definitiva.
- Todos aquellos pacientes captados entre enero del 2001 a julio del 2003 que cumplieron con los criterios diagnósticos de Esclerosis Lateral Amiotrófica de la Escorial del 2000 para las categorías de ELA probable y definitiva.

### Criterios de exclusión:

- Todos aquellos pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos de ELA El Escorial de 1994 y 2000 para las categorías probable y definitiva.
- Aquellos pacientes con malformaciones de la unión cráneo cervical, siringomielia, siringobulbia, espondiloartropatía que justifique por sí sola un cuadro similar.

### Criterios de eliminación:

- Todos aquellos pacientes que no cuenten con expediente clínico.
- Pacientes que abandonaron el servicio antes de establecerse el diagnóstico.
- Pacientes que fallecieron durante su hospitalización y que no se pudo establecer el diagnóstico por estudios paraclínicos y / o anatomopatológicos.



## **VARIABLES**

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Edad.
- Sexo

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

- Cuadro clínico inicial.
- Manifestaciones clínicas durante la evolución del padecimiento al momento del diagnóstico.
- Tiempo transcurrido del inicio de la sintomatología al momento en que realizó el diagnóstico.
- Metodología diagnóstica empleada.
- Terapéutica empleada.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se fundamenta en un análisis descriptivo univariado y bivariado con cálculo de medidas de tendencia central por medio del programa SPSS y comparativo entre las presentaciones clínicas de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

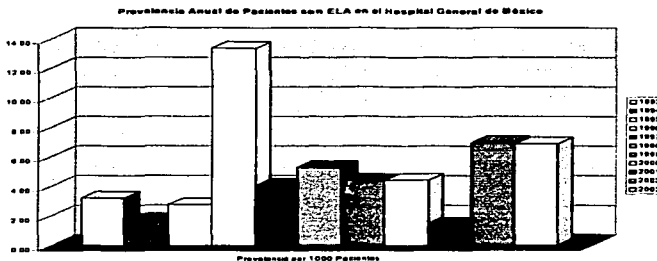
**RESULTADOS:**

La prevalencia de ELA en el Hospital General de México se determinó por cada año de estudio dando como resultado las siguientes cifras por cada 1000 pacientes:

**TABLA 1. PREVALENCIA ANUAL DE PACIENTES CON ELA POR CADA 1000 EGRESOS DE LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA.**

AÑO	PACIENTES	EGRESOS	PREVALENCIA
1993	2	617	3.24
1994	1	575	1.74
1995	2	717	2.79
1996	10	747	13.39
1997	3	738	4.07
1998	4	756	5.29
1999	3	682	4.40
2000	3	676	4.44
2001	1	694	1.44
2002	5	717	6.97
2003	3	434	6.91

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.



**GRÁFICO 1. PREVALENCIA ANUAL DE PACIENTES CON ELA POR CADA 1000 EGRESOS EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA DEL HGM**

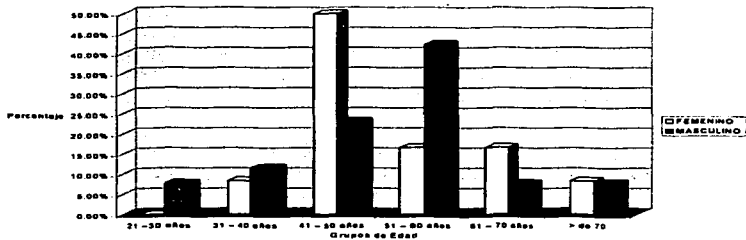
Se observa que de los 38 casos el 68% son hombres con una razón de masculinidad 1:0.46, es decir que por cada 10 hombres hay aproximadamente 4 mujeres. La media para la edad es de 51.1 años (DS = 11.2), 34% tienen entre 51 a 60 años, seguido de un 31.5% que tienen entre 41 a 50 años.

**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EDAD Y SEXO.**

EDAD	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
21 - 30 años	0.00%	7.69%	5.26%
31 - 40 años	8.33%	11.54%	10.53%
41 - 50 años	50.00%	23.08%	31.58%
51 - 60 años	16.67%	42.31%	34.21%
61 - 70 años	16.67%	7.69%	10.53%
> de 70	8.33%	7.69%	7.89%
<b>TOTAL</b>	<b>31.58%</b>	<b>68.42%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Distribución Por Edad y Sexo de los Pacientes con ELA en el Hospital General de México (1993-200)



**GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES CON ELA EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA DEL HGM.**

En cuanto a su lugar de origen se observó que el 74% de los casos son foráneos, mientras que el 24% son originarios del D.F. Al evaluar el estado laboral de los casos se observó que el 53% de los casos al momento de su diagnóstico ya no podían realizar sus actividades laborales y 47% eran activos. Solo en el 3% era ELA familiar, con patrón de herecia autosómica dominante

**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS POR ENTIDAD Y ESTADO LABORAL.**

Entidad		Estado Laboral	
Distrito	23.68%	Inactivo	52.63%
Foráneo	73.68%	Activo	47.37%
Desconoce	2.63%	Total	100.00%
Total	100.00%		

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Distribución de Casos de ELA según actividad Laboral



**GRÁFICO 3. ESTADO LABORAL DE LOS PACIENTES CON ELA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA DEL HGM**

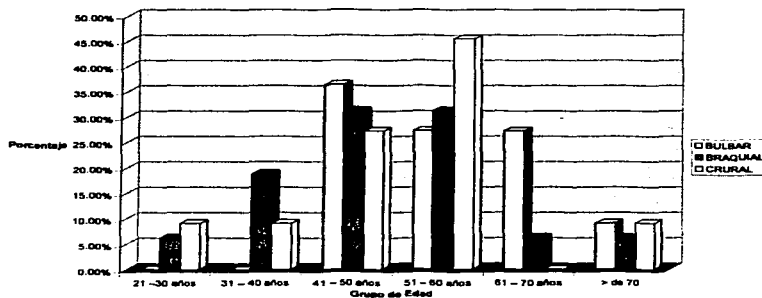
En cuanto al cuadro de inicio se encontró que la presentación más frecuente fue la Braquial (42%), siendo la su edad de inicio más frecuente se encontro entre los 41 y 60 años (31%); en cuanto a las formas Bulbar comienza el mayor porcentaje entre los 41 y 50 años (36%) y la presentación crural entre los 51 y 60 (45%) años respectivamente.

**TABLA 4. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS CASOS DE ELA**

EDAD	BULBAR	BRAQUIAL	CRURAL	TOTAL
21 - 30 años	0.00%	6.25%	9.09%	5.26%
31 - 40 años	0.00%	18.75%	9.09%	10.53%
41 - 60 años	36.36%	31.28%	27.27%	31.58%
61 - 70 años	27.27%	6.25%	0.00%	10.53%
> de 70	9.09%	6.25%	9.09%	7.89%
TOTAL	28.95%	42.11%	28.95%	100.00%

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Distribución por Edad en Cuanto a Forma de Inicio de ELA



**GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN POR EDAD EN CUANTO A FORMA DE INICIO DE ELA EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA DEL HGM**

Al distribuir los casos por grupo de edad y sexo se obtiene que para las mujeres la prestación Bulbar (42%) y Braquial (42%) son las más frecuentes siendo su edad de aparición entre los 61 y 70 años (40%) y los 41 a 50 años (60%) respectivamente; mientras que para los hombres la presentación más frecuente es la braquial (42%) con una edad de inicio entre los 51 y 60 años (38%). En las tablas 6 y 7 el total de cada columna se tomo como el 100 % y cada fila es el porcentaje en relación a él, en la última columna vertical el total se refiere al número de casos por grupo de edad.

**TABLA 6. DISTRIBUCIÓN FEMENINA DE CASOS DE ELA**

EDAD	BULBAR	BRAQUIAL	CRURAL	TOTAL
21 - 30 años	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
31 - 40 años	0.00%	20.00%	0.00%	8.33%
41 - 50 años	20.00%	60.00%	100.00%	50.00%
61 - 60 años	20.00%	20.00%	0.00%	16.67%
61 - 70 años	40.00%	0.00%	0.00%	16.67%
> de 70	20.00%	0.00%	0.00%	8.33%
<b>TOTAL</b>	<b>41.67%</b>	<b>41.67%</b>	<b>16.67%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

**TABLA 7. DISTRIBUCIÓN MASCULINA DE CASOS DE ELA**

EDAD	BULBAR	BRAQUIAL	CRURAL	TOTAL
21 - 30 años	0.00%	9.09%	11.11%	7.69%
31 - 40 años	0.00%	18.18%	11.11%	11.54%
41 - 50 años	50.00%	18.18%	11.11%	23.08%
61 - 60 años	33.33%	38.38%	55.56%	42.31%
61 - 70 años	16.67%	9.09%	0.00%	7.69%
> de 70	0.00%	9.09%	11.11%	7.69%
<b>TOTAL</b>	<b>23.08%</b>	<b>42.31%</b>	<b>34.62%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Al momento del Diagnóstico los pacientes ya habían evolucionado su cuadro y presentando en su mayoría una forma mixta de la enfermedad con un 66%.

**TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE CUADRO ACTUAL DE ELA**

Cuadro Actual	Pacientes	Porcentaje
Compuesto	9	23.68%
Mixto	25	65.79%
Bulbar	2	5.26%
Crujal	2	5.26%
Total	38	100.00%

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Porcentaje Correspondiente a Cuadro Actual de ELA



**GRÁFICO 8. PORCENTAJE CORRESPONDIENTE A TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CUADRO ACTUAL DE ELA EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA DEL HGM**

Al contrastar la información de los cuadros actuales y la forma de inicio de la enfermedad y separarla en base al tiempo que se tardó en recibir atención médica se obtiene que en su mayoría todos evolucionan a un cuadro mixto ( compromiso de dos regiones ) (38%) o compuesto ( compromiso de tres regiones) (46%) sin embargo al aumentar el retraso la en el diagnóstico la presentación se vuelve casi completamente mixta (62% para Dx a mediano plazo y 92% para Dx tardío).

**TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE CUADRO ACTUAL DE ELA CON DX TEMPRANO**

Temprano 4-8 meses	Cuadro Actual					
	Cuadro Inicial	Bulbar	Crural	Compuesto	Mixto	Total
Bulbar		20.00%	0.00%	40.00%	40.00%	38.46%
Braquial		0.00%	0.00%	60.00%	40.00%	38.46%
Crural		0.00%	50.00%	0.00%	50.00%	15.38%
Compuesto		0.00%	0.00%	0.00%	100.00%	7.69%
<b>Total</b>		<b>7.69%</b>	<b>7.69%</b>	<b>38.46%</b>	<b>46.15%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

**TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE CUADRO ACTUAL DE ELA CON DX MEDIO**

Medio 9-12 meses	Cuadro Actual					
	Cuadro Inicial	Bulbar	Crural	Compuesto	Mixto	Total
Bulbar		20.00%	0.00%	20.00%	60.00%	38.46%
Braquial		0.00%	0.00%	20.00%	80.00%	38.46%
Crural		0.00%	33.33%	33.33%	33.33%	23.08%
Compuesto		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
<b>Total</b>		<b>7.69%</b>	<b>7.69%</b>	<b>23.08%</b>	<b>61.54%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

**TABLA 11. DISTRIBUCIÓN DE CUADRO ACTUAL DE ELA CON DX TARDÍO**

Tardío 13-48 meses	Cuadro Actual					
	Cuadro Inicial	Bulbar	Crural	Compuesto	Mixto	Total
Bulbar		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Braquial		0.00%	0.00%	0.00%	100.00%	50.00%
Crural		0.00%	0.00%	16.67%	83.33%	50.00%
Compuesto		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
<b>Total</b>		<b>0.00%</b>	<b>0.00%</b>	<b>8.33%</b>	<b>91.67%</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Al Realizar el análisis estadístico por medio de la prueba de Chi cuadrada encontramos que existe una relación en base al tiempo que transcurre sin diagnóstico y la variación del cuadro (chi cuadrada = 10.96/ p=.10); al estratificar en base al tiempo que transcurre por medio de los rangos establecidos (temprano= 4 a 8 meses; Medio= 9 a 12 meses; Tardío=



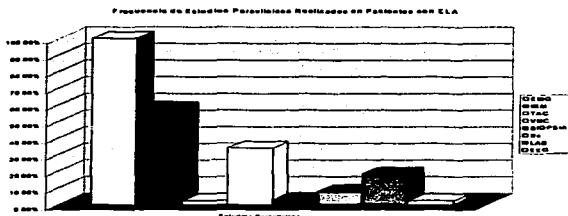
13-48 meses) se encuentra que el valor de la chi cuadrada se vuelve menor conforme aumenta el tiempo (Chi cuadrada/ $p=$  8.15/23; 5.78/45; 1.09/29) con lo que se demuestra que el tamaño de muestra requiere ser aumentado; para poder mostrar la verdadera fuerza de asociación.

Para el diagnóstico de ELA se utilizan varias pruebas paraclínicas, las cuales se realizan tras la valoración del paciente; durante la revisión de los expedientes se encontró que las pruebas más utilizadas fueron son las que presentan a continuación:

**TABLA 12. ESTUDIOS REALIZADOS PARA DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE ELA**

Estudio	Pacientes	Porcentaje
EMG	38	100.00%
IRM	22	57.89%
TAC	1	2.63%
VNC	13	34.21%
BIOPSIA	1	2.63%
Radiografías	3	7.89%
Laboratorio	7	18.42%
EEG	1	2.63%
Total	38	100.00%

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.



**GRAFICO 7. ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON ELA EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA, HGM**

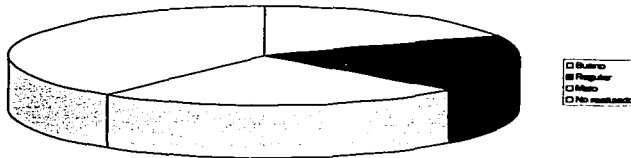
Otros de los estudios que se utilizan son las Pruebas de Función Respiratoria (PFR) como parte de la evaluación para descartar si existe compromiso respiratorio y como parámetro pronóstico, las cuales se dividieron de manera general en cuanto a su resultado como Bueno ( restricción leve ), Regular ( Restricción moderada ) y Malo ( Restricción severa ) obteniéndose la siguiente distribución:

**TABLA 13. RESULTADOS DE LAS PFR EN PACIENTES CON ELA**

PFR	Pacientes	Porcentaje
Bueno	7	18.42%
Regular	7	18.42%
Malo	9	23.68%
No realizado	15	39.47%
Total	38	100.00%

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Resultados de Pruebas de Función Respiratoria en Pacientes con ELA



**GRÁFICO 8. RESULTADOS DE LAS PFR EN LOS PACIENTES CON ELA DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HGM**

Al tratamiento en los pacientes se dividió en: ningún tipo de tratamiento, tratamiento sintomático (rehabilitación y gastrostomía ) y tratamiento farmacológico contando con la siguiente distribución:

**TABLA 15. TRATAMIENTO UTILIZADO EN PACIENTES CON ELA**

Tratamiento	Pacientes	Porcentaje
Ninguno	27	71.05%
Farmacológico	7	18.42%
Sintomático	3	7.89%
Desconoce	1	2.63%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Hospital General de México, área de Neurología.

Tipo de Tratamiento Otorgado a Pacientes con ELA



**GRÁFICO 9. FRECUENCIA DE TRATAMIENTO UTILIZADO EN PACIENTES CON ELA  
EN LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA DEL HGM**

## DISCUSIÓN

Con los datos ya mostrados encontramos que la prevalencia de esclerosis lateral amiotrófica en el Hospital General de México es baja, probablemente por el desconocimiento de la enfermedad por los médicos no neurólogos, esto se refleja en el número de pacientes que se refieren a centros especializados para su diagnóstico, lo cual condicione un subregistro en esta entidad; la prevalencia anual se ve aumentada durante 1996 muy probablemente porque durante ese año se realizó un estudio de terapéutica farmacológica para la enfermedad.

La distribución en cuanto género predomina el masculino y la relación hombre/mujer es mayor (2.1:1) a la reportada en la literatura mundial, habrá que descartar si este hallazgo no está sesgado porque existieron varios pacientes del sexo femenino con sospecha de ELA pero no tenían estudios neurofisiológicos y por lo tanto se eliminaron.

La edad de inicio con mayor incidencia se encuentre entre los 51 y 60 años para la presentación clínica en general, pero hay un inicio más temprano en las mujeres, principalmente en la presentación braquial entre los 41 y 50 años, en comparación al hombre ya que la mayoría de ellos suele iniciar entre los 51 y 60 años; esto contrasta con la edad promedio reportada y probablemente habrá que descartar factores de riesgo asociados en la población mexicana que le estén condicionando un inicio más temprano; ya que los factores de riesgo para presentar ELA como la edad avanzada y el antecedente familiar, no se cumplen en toda nuestra población y/o no se investigan.

El cuadro clínico inicial más frecuente fue el braquial (42%), seguido del bulbar y crural con porcentajes similares (29%); lo anterior muestra que en la población del Hospital General de México se presenta con mayor frecuencia la forma de evolución más tórpida (bulbar), en comparación del 15 - 20% que se reporta en la literatura, al momento no podemos sugerir que esto sea secundario a la idiosincrasia de la población mexicana y será necesario realizar estudios posteriores de epidemiología que nos demuestren si estos hallazgos encontrados son característicos de la población mexicana o no.

La esclerosis lateral amiotrófica guarda una relación importante con respecto al tiempo de evolución y la variedad del cuadro; cuanto más tiempo pasa antes de poder realizar un

diagnóstico la variedad compuesta se torna más frecuente. Convendría realizar un estudio más a detalle para así poder encontrar posibles factores de riesgo que aumenten o disminuyan la evolución de la enfermedad enfocados exclusivamente a la población mexicana.

El promedio del tiempo de diagnóstico en esta la unidad de Neurología del HGM es similar al que se reporta a nivel mundial, realizando el diagnóstico temprano en la presentación braquial y bulbar y un diagnóstico tardío en la presentación crural .

En cuanto a los métodos diagnósticos más utilizados se puede mencionar que la electromiografía es ampliamente utilizada en el HGM ya que todos los pacientes cuentan con dicho estudio y le sigue en frecuencia la resonancia magnética, esto concuerda los estudios solicitados en otros países.

Las pruebas de función respiratoria se realizan como indicador pronóstico al momento de su ingreso en la unidad de Neurología del HGM, más no hay seguimiento posterior debido a que la mayoría de los pacientes no regresa y esto limita también el proporcionar terapéutica sintomática en el momento apropiado; y contrasta con el seguimiento que se tiene en los demás países, es probable que en esto influye las condiciones socioculturales de nuestra población.

Es alarmante que la mayoría de los pacientes no recibe ningún tipo de terapéutica al momento de su egreso, además se limita por la falta de apego de seguimiento de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad de consecuencias importantes para los pacientes, su frecuencia es baja con respecto a otros padecimientos que se registran en el servicio de Neurología del Hospital General de México.

La edad juega un factor importante en la aparición de esta enfermedad, por lo que valdría la pena realizar otros estudios con el propósito de determinar si existe una mayor incidencia entre los 41 y 60 años, debido a que coincide con la edad laboral del individuo.

El cuadro clínico que predomina en la población que acude al Servicio de Neurología del HGM es el braquial, pero puede variar de acuerdo a la edad de inicio.

El cuadro clínico inicial también depende del género, así en el género femenino predomina el bulbar / braquial y en el masculino el braquial, seguido del crural y en menos de los casos del bulbar.

El tiempo que se tarda el paciente en buscar ayuda médica es un factor importante para el mal pronóstico de esta enfermedad al limitar la terapéutica sintomática que se le pueda ofrecer en el momento oportuno al estar comprometidas en la mayoría de los pacientes tres regiones.

El estudio diagnóstico paraclínico más utilizado es la electromiografía y apoyada por la neuroimagen.

Las pruebas de función respiratoria es un indicador importante de la evolución y estado funcional de los músculos respiratorios al momento de su diagnóstico, desafortunadamente no hay seguimiento con las mismas para poder realizar estudios de decremento en su función y la relación con el tiempo de sobrevida de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del HGM.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Convendría un estudio más amplio acerca de la evolución de los pacientes que no tienen tratamiento con respecto a aquellos que llevan un tratamiento farmacológico y sintomático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goetz. Textbook of Clinical Neurology. 1ª. edición, Editorial Saunders Company, U.S.A.,1999, pág. 696 – 698.
2. Codina, Puiggros. Tratado de Neurología Clínica. 1ª. Edición, Editorial El libro del año, Barcelona, 1994, pág. 335 –346.
3. Chad, David D. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. Neurologia Clinica 2002, Vol. 20 ( 2 ): 525 – 555.
4. Rowland, Lewis P. y Shneider, Neil A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. The New England Journal of Medicine 2001, Vol. 344 ( 2 ): 1688 – 1700.
5. Walling, Anne D: Amyotrophic Lateral Sclerosis: Lou Gehrig's Disease. American Family Physician 1999, Vol. 59 ( 6 ): 1489 – 1496.
6. Haverkamp, Lanny J, Appel, Vicki, et. Al. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in date base population. Validation of scoring system and model for survival prediction. Brain1995, Vol. 118: 707 – 719.
7. Clinfford, Rose. Motor Neuron Disease. 1a. Edición, Editorial Grune & Stratton, New York, London, San Francisco; 1977, pág. 1 – 13.
8. Norris, H Forbes and Kurland, Leonard T. Motor Neuron Disease. Volumen II. 1a. Edición, Editorial Grune & Stratton, New York, London, San Francisco; 1967, pág. 3 – 11.
9. Goetz, GC. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Early Contribution of Jean – Martin Charcot. Muscle Nerve 2000, 23: 336 – 343.
10. Tandan, Rup; Bradley, Walter G. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. Annals Neurology 1985, Vol. 18: 271 – 280.
11. Lechtzin, N; Wiener, CM; et al. Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: causes, costs, and outcomes. Neurology 2001, Vol. 56:753 – 757.
12. Chio, A; Mora, G; et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population – based study. Neurology 2002, 59: 99 – 103.
13. Iwai, K; Yamamoto, M; et al. Anticipation in familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 – G93S mutation. Journal of Neurology and Psychiatry 2002, Vol. 72: 819 – 820.
14. Del Águila, MA; Longstreth; et al. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2003, Vol. 60: 813 – 819.
15. Ringel, SP; Murphy, JR; et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1993, Vol. 43: 1316 – 1322.
16. Guégan, Christelle and Przedborski, Serge. Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis. J Clin Invest. 2003, 111 (2): 153 – 161.
17. Okado, Matsumoto A; Fridovich, Irwin. Amyotrophic lateral sclerosis: A proposed mechanism. Proc. Natl. Aca. Sci. U.S.A. 2002, 99 (13): 9010 – 9014.



18. Berger, MM; Kopp, N; et al. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord amyotrophic of patients with ALS. *Neurology* 2000, 54: 20 – 5.
19. Walker, MP; Schlaberg R; et al. Absence of echovirus sequences in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Annals Neurology* 2001, 49: 249 –253.
20. Eisen, A; and Weber Markus. The motor cortex and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 2001, 24: 564 – 573.
21. Li, TM; Alberman, E; et al 560 cases of motor neuron disease: comparisons and associations. *Journal Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1990, 53: 1043 – 1045.
22. Swash, Michael; Path, FR. An algorithm for ALS diagnosis and management. *Neurology* 1999, 53 (Suppl 5): S58 – S62.
23. Dengler, Reinhard. Current treatment pathways in ALS: a European perspective. *Neurology* 1999, 53 (Suppl 5): S4 – 10.
24. Dubrovsky, A; Sica, RE. Current treatment pathways in ALS: a South American perspective. *Neurology* 1999, 53 (Suppl 5): S11 – S16.
25. Duque, P; Páramo, D; et al. Alteraciones neuropsicológicas en la esclerosis lateral amiotrófica. ¿ No existen o no se detectan ?. *Revista de Neurología* 2003; 36 (1): 3 –8.
26. Brooks, Benjamín R. Introduction: defining optimal management in ALS: from first symptoms to announcement. *Neurology* 1999, 53 (Suppl 5): S1 – S3
27. 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 Collaborators. El Escorial: World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol Sci* 1994, 124 (Suppl): 96 – 107.
28. Belsh, Jerry M. Diagnostic challenges in ALS. *Neurology* 1999, 53 (Suppl 5): S26 – S30.
29. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293 – 9.
30. Jasper, R. Daube. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron. *Muscle Nerve* 2000, 23: 1488 – 1502.
31. Mamede de Carvalho and Swash Michael. Nerve Conduction Studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000, 23: 344 – 352.
32. Benhnia, M; Kelly, JJ. Role of electromyography later discussional sclerosis. *Muscle Nerve* 1991, 14: 1236 – 1241.
33. Cwik, V; Hanstock, C; et al. Estimation of brainstem neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1998, 50 (1): 455 –458.
34. Hoffmann, E; Pelzl, A; et al. The corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis: and MRI study. *Neuroradiology* 1998, 40: 71 –5.
35. Sufit, Robert. Symptomatic treatment of ALS. *Neurology* 1997, 48 (Suppl 4): S15 –22.

36. Gamba, M; Porta, M; et al. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *Journal Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2001, 70: 538 – 540.
37. Albert, SM; Murphy, MA; et al A prospective study of preferences and actual treatment choices in ALS. *Neurology* 1999, Vol 53 (2): 789 –792.
38. Stambler, N; Charatan, M; et al. Prognostic indicators of survival in ALS. *Neurology* 1998, 50:66 – 72.
39. Bensimon, G; Lacomblez, L; et al. ALS / Riluzole study group: a controlled trial of riluzole in amyotrophia lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1994, 330: 585 – 591.
40. Riviere, M; Meininger, V; et al. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998, 55: 526 – 528.
41. Cudkowicz, CZ; Shefner, MS; et al. A rabdomized, placebo – controlled trial topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003, 61: 456 – 464.
42. Brooks, Rix Benjamin. What are the implications of early diagnosis? Maintaining optimal health as long as possible. *Neurology* 1999, 53 (Suppl): S 43 – S 45.
43. Brooks, Rix Benjamin. Earlier is better: the benefits of early diagnosis. *Neurology* 1999, 53 (Suppl): S 43 – S 45.
44. Klein, LM. And Forshew, Dallas. ALS patient care issues. The impact economic of ALS. *Neurology* 1996, Vol 47 (4):
45. Christensen, PB; Hojer – Pedersen E; et al. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Danish counties. *Neurology* 1990, 40: 600 – 604.
46. Brooks, Rix Benjamin. What are the implications of early diagnosis? Maintaining optimal health as long as possible. *Neurology* 1999, 53 (Suppl): S 43 – S 45.
47. Brooks, Rix Benjamin. Earlier is better: the benefits of early diagnosis. *Neurology* 1999, 53 (Suppl): S 43 – S 45.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN