



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

Características demográficas, clínicas y electrofisiológicas
en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica,
en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Dr. Manuel Velazco Suarez.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGIA

PRESENTA

Juan Carlos López Hernández

TUTOR DE TESIS

Edwin Steven Vargas Cañas



CD.MX., 2017



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.

INDICE:

1.- Antecedentes.....	2
2.-Plantemamento del Problema.....	11
2.1.-Pregunta de Investigación.....	11
2.2.-Hipotesis.....	11
2.3.-Objetivos.....	11
2.4.-Justificacion.....	12
2.4.1.-Magnitud.....	12
2.4.2.-Trascendencia.....	12
2.4.3.- Vulnerabilidad.....	12
2.4.3.-Factibilidad.....	12
3.-Metodología.....	12
3.1.- Diseño.....	12
3.2.-Poblacion de estudio.....	13
3.3.-Criterios de selección.....	13
3.4.-Variables.....	14
4.-Análisis Estadístico.....	15
5.-Consideraciones Éticas.....	16
6.- Consideraciones Financieras.....	16
7.- Cronograma de Actividades.....	16
8.- Resultados.....	18
9.-Discusion.....	19
10.-Tablas y figuras.....	21
11.- Referencias.....	28
12.-Apendice 1.....	31
13.-Apendice 2.....	32
14.-Apendice 3.....	34

1.- ANTECEDENTES

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), denominada también como la enfermedad de Lou Gehrig (en honor al jugador de beisbol norteamericano diagnosticado con esta enfermedad en 1939), fue descrita por primera vez por el médico francés J. M. Charcot en 1874. Es la tercera enfermedad neurodegenerativa más frecuente posterior de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; es la forma más frecuente de afección progresiva degenerativa que altera las neuronas motoras de la corteza cerebral, lesionando la vía piramidal, con pérdida de las neuronas del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores de los nervios craneales inferiores; afecta a neuronas motoras superior e inferior a la vez (1).

Las tasas de incidencia de ELA en Europa y América del Norte es entre 1,5 y 2,7 por cada 100.000 habitantes / año, mientras que las tasas de prevalencia oscilan entre 2,7 y 7,4 por 100.000. (1,2).

La razón hombre-mujer es aproximadamente 1,3 a 1,5 para la ELA esporádica. La incidencia de ELA aumenta con cada década, especialmente después de la edad de 40 años, y alcanza su máximo a los 74 años (1,2,3).

La evolución es progresiva, y la supervivencia es de 2 a 6 años, con una media de 1-3 años, llega a fallecer hasta un 60% de los pacientes dentro los primeros 3 años; menos del 10% viven más de 8 años. La ELA puede tener una presentación familiar o puede ser de presentación esporádica; el 5-10% de los casos tiene un carácter familiar, con una herencia autosómica dominante (4).

Existe poca información de pacientes con ELA en América Latina. Una cohorte en Brasil que incluyó 443 pacientes con ELA (probable 14.2%, y definitiva 85.8%); 58% hombres, edad media de inicio de los síntomas 52 años; presentación clínica de inicio: 69% espinal, 18.5% inicio bulbar, ambos 11.7%; historia familiar 5.9% (5). Un estudio poblacional en Uruguay de 2 años de seguimiento reporta: incidencia anual de 1.37 casos de ELA por 100000 personas; este estudio incluyó 143 pacientes con ELA probable o definitiva, 93 hombres; edad promedio de inicio de síntomas 58.7 años; localización de síntomas: bulbar 31.5%, espina 69.2% (extremidades superiores 32.1%, extremidades inferiores 32%, generalizada 3.5%) (6).

Se desconoce la etiología de la enfermedad. Hay factores de riesgo establecidos para la ELA los más estudiados son la edad y los antecedentes familiares (7). Se ha visto en estudios epidemiológicos que el tabaquismo es un factor de riesgo para ELA (8). En el estudio de Jong, et al., en Holanda, un estudio poblacional donde se incluyó a 494 pacientes con ELA comparados con 1599 controles, se encontró que el tabaquismo es un factor de riesgo para ELA (OR 1.38, IC 1.02-1.88) además de tener un peor pronóstico (HR 1.5, IC 1.07 -2.15). También en este estudio se encontró que el antecedente de

consumo de alcohol al momento de diagnóstico es un factor protector (OR 0.52, IC 0.40-0.75), lo que comparte con otros estudios poblacionales (9,10). En algunos reportes mencionan que ciertas ocupaciones laborales pueden tener cierta relación con ELA (11,12). En el estudio de Werneck, et al., un estudio poblacional de Brasil, incluyeron 251 casos de ELA, 62.6% fueron hombres, 87.6% de presentación espinal, 9.6% presentación bulbar y 2% familiar; se clasificaron según El Escorial: 23.9% definida, 27.1% probable, 34.3% posible; 88 pacientes tenían una ocupación sedentaria, 58 eran masculinos (banqueros, dentistas, oficinista); en el caso de las mujeres 56 se dedicaban a trabajo doméstico; 106 pacientes se dedicaban a trabajos pesados (agricultores, pescadores, fabricas, carpinteros). Además en este estudio se menciona: 20 pacientes tenían antecedente de exposición a sustancias tóxicas, 22 pacientes con antecedente de traumatismo craneoencefálico severo y 48 pacientes tenían antecedente de cirugía previa (13). En el estudio poblacional de Chen, et al., reportan una cohorte de 1624 pacientes en China de pacientes con ELA, entre otros factores de riesgos, los autores reportan como factor de riesgo el contacto con pesticidas OR 2.016 (1.372 - 2.963) $p < 0.001$. (14).

Otros factores de riesgo para desarrollar ELA, son el antecedente de Enfermedades cerebrovasculares: hemorrágico, isquémico, ataque isquémico transitorio; y el antecedente de malformación arteriovenosa tratada con embolización. Estos hallazgos son reportados en el estudio Tuner, et al. (15).

El antecedente de diabetes mellitus según algunos reportes, se ha visto que es un factor protector para desarrollar ELA. Kioumourtzoglou, et al., en su estudio poblacional, que incluyó 3650 pacientes con ELA los compararon con 365 000 controles, y encontraron que la diabetes mellitus es un factor protector para ELA (OR 0.59, IC 1.45-0.7) (16). También existen reportes que mencionan que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para desarrollar ELA, por ejemplo en el reporte de Sun, et al., un estudio poblacional encontró que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para desarrollar ELA (HR 1.38, IC 95% 1.10-1.65) (17). La actividad física ha sido controversial, según varios reportes, para presentación de desarrollar ELA. Algunos apoyan que la actividad física, como en los casos de deportistas de alto rendimiento, es factor de riesgo. Otros reportes, como el de Veldink, et al., en un estudio de casos y controles, donde compararon 219 pacientes con ELA con 249 controles, vieron que la actividad física no era factor de riesgo. (18). Varios reportes en la literatura médica mencionan que menos nivel de educación es un factor de riesgo para ELA. En el estudio de Sutedja, et al., un estudio poblacional que incluyó 364 pacientes con ELA los compararon con 392 controles; encontraron que tener solo educación elemental presenta riesgo (OR 2.2; 95% IC 1.2-3.8). Además en este estudio dividen a los pacientes según la presentación clínica: Bulbar 28%, Espinal 72% (cervical 33%, torácica 10%, lumbosacra 37%, múltiples regiones 2%) (11).

El uso de Antinflamatorios no esteroideos (AINES) y el uso de ácido acetilsalicílico es controversial como factores de riesgos para ELA. En el metanálisis de Fondell, et al., realizado en E.U.A que incluyó 5 cohortes, un total de 708 pacientes que desarrollaron ELA, se vio que ni los AINES, ni el ácido acetilsalicílico eran factores de riesgo (RR 0.96, IC 0.76-1.22) (19). En el estudio de Ching-Piao, una cohorte de 729 pacientes con diagnóstico de ELA, se encontró en un análisis multivariado que el uso previo de ácido acetilsalicílico era factor protector OR 0.69, IC 1.56-0.87 (20). Otro medicamento que se ha visto que es factor protector para desarrollar ELA, es el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS). Estos medicamentos son comúnmente utilizados de primera línea, en pacientes con hipertensión arterial sistémica o insuficiencia cardíaca. En el estudio de casos y controles de Feng-Cheng Lin, et al., compararon 759 pacientes con ELA con 14580 controles, vieron que los pacientes con uso previos de IECAS tenían menor riesgo (21).

Existen reportes que tratan de buscar factores de riesgo para un peor desenlace en pacientes con ELA. En el estudio de Adriano Chio, et al., una cohorte italiana de 628 pacientes con ELA, se encontró en un análisis multivariado que los niveles séricos de albumina y creatinina sérica bajos son factores de riesgo independientes para peor desenlace; Hombres: albumina HR 1.39, IC 1.5-1.90 y creatinina HR 1.47, IC 1.11-1.95; en Mujeres: albumina HR 1.73 IC 1.25-2.39, y creatinina sérica 1.49 IC 1.07-20.05. Los resultados se validaron en una cohorte independiente de 122 pacientes. Estos hallazgos se relacionan con peor puntaje en escala de funcionalidad de los pacientes y menor Capacidad Vital Forzada en estudios espirométricos. La albumina sérica es un marcador de inflamación además de un indicador de estado nutricional y la creatinina sérica es un marcador indirecto del catabolismo proteico de la masa muscular (22). Otros factores de peor desenlace en paciente con ELA, que son marcadores de inflamación son: proteína C reactiva (PCR), la cuenta de leucocitos totales y el fibrinógeno (7).

Existen varias cohortes de pacientes con ELA en diferentes países del mundo. En Italia Pupillo, et al., describen estudio poblacional que incluye a 483 pacientes, de estos 55.4% son hombres, la presentación clínica fue de inicio espinal 64.6%; se clasificaron según los criterios de El Escorial: definitiva 44.1%, probable 26.9%, y sospecha 9.7%, la mayoría de los pacientes se diagnosticaban más de 12 meses después del inicio de síntomas, la supervivencia reportada es de 1 a 10 años (23). En América Latina existen pocos estudios poblacionales. Una de las pocas cohortes reportadas, es una cohorte de Brasil. Esta cohorte incluyó 443 pacientes, 85.8% se clasificaron con definitiva según criterios de El Escorial y 14.2% como probable; 58% fueron hombres, edad media de inicio de los síntomas de 52 años; presentación de clínica de inicio de los síntomas 69%, historia familiar de ELA 5.9% (5).

Los síntomas iniciales pueden ser afección de Neurona Motora Inferior (NMI): debilidad asimétrica en las manos, en un 40 a 60% de los casos, a medida que evoluciona la enfermedad, disminuye la fuerza

y masa muscular, y se puede presentar fasciculaciones. Posteriormente hay manifestaciones extrapiramidales o signos de Neurona Motora Superior (NMS): espasticidad en extremidades inferiores principalmente, hiperreflexia, signo de Hoffman ó Babinsky. Esta combinación de signos de la Neurona motora superior e inferior es característica de ELA. Se ha observado que los desórdenes motores en miembros pélvicos (34.3%), miembros superiores (35.3%), calambres musculares (23.9%), fasciculaciones (18.9%) y desórdenes bulbares (18.4%) son los síntomas que aparecen durante los primeros 3 meses de inicio de esta enfermedad. Al avanzar el proceso aparece un síndrome bulbar (más común en mujeres que en hombres) con dificultad para la deglución, reflujo nasal de líquidos, disfonía, disartria, atrofia de la lengua con fasciculaciones. Finalmente, la enfermedad afecta a la musculatura respiratoria por fatiga del diafragma y de los músculos respiratorios, con afección recurrente pulmonar (neumonías y atelectasias) y falla respiratoria. En un 81% de los casos al momento de la muerte hay síntomas bulbares. En algunos pacientes, la degeneración de los núcleos motores craneales de la parte inferior del tronco encefálico (IX, X, y XII) se produce en fases iniciales (30% de los casos) que evolucionan rápidamente, de ahí que su pronóstico sea más sombrío; es lo que se conoce como parálisis bulbar progresiva o esclerosis lateral amiotrófica bulbar. En estos pacientes predominan las alteraciones en la deglución y fonación, y la evolución clínica es inexorable en un periodo de 1 a 2 años (1,2,3,4).

Aunque la mayoría de la presentación clínica de ELA se subdivide en inicio bulbar o espinal. Estos fenotipos son los siguientes:

1. Síndrome de brazos flotantes.
2. Paraparetica
3. Pseudoneuropatica.
4. Hemiplegica
5. Monomiélica

Otra enfermedad con la que se sobrepone la ELA es con Parkinson, lo cual puede indicar que estas dos enfermedades comparten algún factor ambiental o genético que predispone a un proceso neurodegenerativo en común, aun en las grandes cohortes mundiales de pacientes con ELA no se ha identificado algún factor relacionado con Parkinson (4).

Se ha observado ELA familiar en el 5-10% de los casos, por lo menos se han identificado 15 genes relacionados. La primera forma descrita en 1993 y denominada FALS1 es de herencia autosómica dominante y se han descrito mas de 100 mutaciones diferentes en el gen de la Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1) en el cromosoma 21q22.1. La SOD1 es la principal enzima antioxidante citosólica. La edad de presentación es de promedio una década menor que en la esporádica y el inicio tiene mayor predilección por las extremidades inferiores más que el nivel bulbar. En la FALS1 no hay

variación fenotípica en la edad de inicio, pero sí en el tiempo de propagación: desde 1.2 años en la mutación A4V hasta 20 años en la mutación G37R y 47 años en H46R (3).

El diagnóstico de ELA está basado en la historia clínica y los hallazgos de la exploración física, y puede ser complementada por estudios electrofisiológicos como electromiografía y velocidades de conducción nerviosa, además de estudios de imagen tipo resonancia magnética de cerebro y columna espinal, los cuales pueden excluir otras condiciones potencialmente tratables. Se ha observado que el tiempo promedio de retraso entre el inicio del cuadro clínico y el establecimiento del diagnóstico de ELA es de aproximadamente 12 meses, aproximadamente 26-42% de los pacientes son inicialmente mal diagnosticados. Esta demora en el diagnóstico es dramáticamente prolongado si consideramos que la supervivencia media de la enfermedad es de 30-36 meses (1,2). El Comité de la World Federation of Neurology, en 1994 presentó los Criterios de El Escorial, para realizar el diagnóstico de ELA, se requiere (24):

A. La presencia de:

(A:1) Signos de degeneración de neurona motora inferior, por examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico.

(A:2) Signos de degeneración de neurona motora superior por examen clínico y

(A:3) Diseminación progresiva de los síntomas ó signos dentro de una región ó de otras regiones, determinados por medio de la historia clínica ó exploración física junto con:

B. La ausencia de:

(B:1) Evidencia electrofisiológica ó patológica de otra enfermedad ó proceso que pueda explicar los signos de degeneración de neurona motora superior ó inferior, y

(B:2) Evidencia de neuroimagen de otro proceso ó enfermedad, que pueda explicar los signos clínicos y electrofisiológicos explicados.

Para el estudio de presentación clínica y diagnóstico, los signos y síntomas de la enfermedad se dividen según el segmento corporal afectado (24):

- a. Bulbar: signos de neurona motora inferior: lengua con fasciculaciones y atrofia; signos de neurona motora superior: movimientos de la lengua disminuidos, reflejo mandibular aumentado, afecto pseudobulbar.
- b. Cervical: signos de neurona motora inferior: atrofia de músculos de extremidades superiores, fasciculaciones; signos de neurona motora superior: signos de Hoffman, hiperreflexia en miembros superiores.
- c. Torácico: signos de neurona motora inferior: fasciculaciones en espalda y abdomen; signos de neurona motora superior: reflejos abdominocutaneos ausentes.

- d. Lumbosacro: signos de neurona motora inferior: atrofia y fasciculaciones en miembros pélvicos; signos de neurona motora superior: hiperreflexia, signos de Babinsky.

Además, en el consenso del El Escorial de 1994 se recomienda seguir ciertos pasos para realización de diagnóstico de ELA (24):

- (1) Adecuada historia clínica, física y neurológica
- (2) Exámenes para determinar los hallazgos clínicos, que puede sugerir sospecha, posible, probable o definitiva ELA
- (3) Exámenes electrofisiológicos para determinar los resultados que confirman degeneración de NMI de vista clínico en las regiones involucradas, identificación de signos de degeneración de NMI en regiones clínicamente No afectadas y exclusión de otros trastornos,
- (4) Exámenes de neuroimagen para determinar los resultados que pueden excluir otros procesos diagnósticos,
- (5) Los exámenes de laboratorio clínico, determinado por juicio clínico, para determinar posibles síndromes relacionados con ELA,
- (6) Los exámenes neuropatológicos, en su caso, para determinar los resultados que pueden confirmar o descartar ELA esporádica, la coexistencia de ELA esporádica, relacionada con síndromes relacionados a ELA o variantes de ELA,
- (7) Repetición de los exámenes clínicos y electrofisiológicos al menos seis meses de diferencia para determinar la evidencia de progresión.

El diagnóstico clínico de ELA, sin confirmación patológica, puede ser categorizado dentro de varios niveles de certeza por estudio clínico, dependiendo de la presencia de signos de neurona motora inferior (NMI) ó superior (NMS) (24):

a) ELA definitiva: se define en términos clínicos solo por la presencia de signos de NMS, así como signos de NMI en la región bulbar y en al menos dos de las otras regiones de la columna vertebral, ó la presencia de signos de NMS y NMI en tres regiones de la columna vertebral. Los determinantes importantes del diagnóstico de ELA definitiva en ausencia de estudio electrofisiológico, neuroimagen y de exámenes de laboratorio, son la presencia de signos de NMS y NMI juntos en varias regiones.

b) ELA probable: se define en términos clínicos, solo por la presencia de signos de NMS y NMI en al menos dos regiones. Mientras que las regiones pueden ser diferentes, algunos signos de NMS deben ser rostral (encima) de signos de NMI. Múltiples combinaciones diferentes de NMS y de los signos NMS pueden estar presentes en pacientes con probable ELA.

c) ELA posible: se define en términos clínicos solos cuando presenta signos de NMS y NMI en una sola región ó signos de NMS en 2 ó más regiones, ó signos NMI son rostrales a signos de NMS.

d) Sospecha de ELA: presenta signos NMI en 2 o más regiones, aunque la patología NMS podría ser demostrado en autopsia. Sin embargo, sólo los signos clínicos se consideran pertinentes a esta clasificación en el momento de la evaluación diagnóstica.

La confirmación del diagnóstico de ELA depende de encontrar pruebas electrofisiológicas de degeneración NMI en al menos dos músculos de diferente raíz o nervio espinal y diferente inervación craneal ó periférica en dos ó más de las cuatro regiones (bulbar, cervical, torácica, lumbosacra). Las características de la degeneración NMI en un músculo en particular, se definen mediante el examen de electromiografía con aguja y los estudios de conducción nerviosa utilizando métodos estándar para cada medida (24).

También en los criterios del Escorial se dan las siguientes características electrofisiológicas obligadas a identificar degeneración definida de NMI primaria incluyen:

1. reducción de contracción (patrón de interferencia reducida con tasas de disparo más de 10 Hz),
2. potenciales de acción de unidad motora grandes (gran amplitud, larga duración) y
3. potenciales de fibrilación.

En 1998 los criterios del El Escorial fueron revisados (criterios de Airlie House), surgiendo una nueva clasificación, incorporando otra categoría de ELA Probable apoyada por exámenes complementarios, quedando la siguiente clasificación (25,26):

ELA clínicamente definida: Signos clínicos de NMS y NMI en 3 regiones (bulbar, cervical, torácica o lumbar).

ELA clínicamente probable: Signos clínicos de NMS y NMI en 2 regiones, con signos de NMS en regiones rostrales con signos de NMI.

ELA clínicamente apoyada por exámenes complementarios: Signos clínicos de NMS en una región y criterios electrofisiológicos de NMI en dos regiones.

ELA clínicamente posible: Signos de NMS y NMI en una misma región únicamente o signos de NMS en dos regiones o signos de NMS y NMI con los signos de NMI rostrales a los signos de NMS.

Sospecha clínica de ELA: Signos de NMI en dos o más regiones.

A pesar de la modificación de los criterios de El Escorial en 1998, se reporta en la literatura, que asta un 22% de los pacientes llegan a fallecer de ELA sin haber completado criterios de ELA clínicamente definitiva, quedando con diagnóstico de Probable o Sospecha. Así que en el 2006, se propuso una nueva modificación que se recoge en los criterios de Awaji-Shima. La importancia de estos nuevos criterios, es que la presencia de potenciales de fasciculacion son equivalentes a la presencia de

potenciales de fibrilación y ondas positivas como signo electrofisiológico de denervación. La nueva clasificación queda solo en tres categorías (27,28,29,):

1.- ELA clínicamente definida: se define por la evidencia clínica y electrofisiológica por la presencia de signos de NMI, así como signos de NMS en la región bulbar y al menos dos regiones de la columna vertebral o la presencia de signos NMI y NMS en tres regiones de la columna vertebral.

2.- ELA clínicamente probable: se define en la evidencia clínica y electrofisiológica de signos de NMI y NMS en al menos dos regiones con algunos signos de NMS necesariamente rostral (arriba) de los signos NMI.

3.-ELA clínicamente posible: se define cuando los signos clínicos ó electrofisiológicos de NMS y disfunción NMI se encuentran en una sola región; ó signos de NMS se encuentran solo en dos ó más regiones; ó signos NMI se encuentran rostral a signos de NMS. Los estudios de neuroimagen y de laboratorio clínico se deben realiza para excluir otros diagnósticos.

Los criterios para detección de cambios neurogenico por EMG de aguja en el diagnostico de ELA, queda de la siguiente manera (28):

1. Para la evaluación de la enfermedad en la ELA, anormalidades en NMI clínicas y electrofisiológicas en cada determinada región del cuerpo tienen el mismo significado diagnostico.

2. Características EMG de cambios neurogenicos crónicos que deben ser encontrados:

(A) Potenciales de acción de Unidad Motora (MUPs) con aumento de la amplitud y de mayor duración, por lo general con un aumento del número de fases, según la evaluación de cualitativa o cuantitativa de los estudios

(B) Disminución de reclutamiento de unidades motoras, que se define por la rápida activación de un número reducido de unidades motoras. En las extremidades afectadas por las características clínicas anomalías significativas de NMS, rápida activación que no pueden alcanzarse

(C) El uso de un filtro de paso de banda estrecha (500 Hz a 5 kHz) MUPs inestables y complejas que se observa en la mayoría de los casos de ELA.

3. En la ELA, fibrilaciones y ondas positivas suelen registrarse en músculos fuertes, y no desgastados.

4. En la presencia de cambios neurogenicos crónicos en EMG de aguja en ELA, los potenciales de fasciculación (fps), preferiblemente de morfología compleja, son equivalentes a fibrilaciones y ondas agudas positivas (fibs-sw) en un significado clínico.

Dentro de los criterios electrodiagnosticos para ELA (Carvalho, et al., 2008) se dan las siguientes definiciones:

a) Potenciales de complejos de fasciculacion: una característica es que son polifásico (> 4 fases), aumento de la duración, ó aumento de la amplitud en comparación con los valores normales

para MUPs en el músculo estudiado. Los potenciales de fasciculacion complejos pueden ser inestables.

b) Potenciales de Fibrilaciones-ondas positivas (Fibs-sw): (definición AANEM) duración <5 ms, amplitud <1 mV, frecuencia de descarga de 1-50 Hz.

c) Potenciales de Unidad Motora (MUPs) inestables: el uso de filtro de paso banda de ajuste >500 Hz; sobreposicion de secuencia de las descargas de unidades motoras consecutivos, y buscar una mayor jitter (se agitan) y el bloqueo de impulsos.

d) Cambio neurogénico crónica: MUPs de mayor duración, el aumento amplitud, y, a menudo con un aumento de fases. Una disminución del patrón de interferencia caracterizado por aumento en la velocidad de rango de las unidades motoras restantes de la cocción, y aumento de amplitud del patrón interferencial (28).

El numero de músculos afectados por región varia: para segmentos cervical y lumbo-sacro se requiere un mínimo de 2 músculos inervados por diferente raíz y nervio; para segmentos bulbar y torácico se requiere un mínimo de un musculo afectado (28).

En la literatura que se menciona que los criterios de Awaji tienen una sensibilidad hasta 85%, y que los criterios revisados del Escorial tienen una sensibilidad menor de 61% (30).

Existen escalas de funcionalidad para ELA. La más utilizada es la ALSFRS por sus siglas en inglés (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) que valora 10 items: lenguaje, salivación, alimentación, escritura, cortar la comida y manejar utensilios, vestido e higiene, movilización en cama y ajuste de las sábanas, marcha, subir escaleras y respiración. Ver apéndice 1. El puntaje va de 0 a 40 puntos, donde menor puntaje es peor funcionalidad, progresión de inicio de los síntomas y peor pronostico (31,32).

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y electrofisiológicas en paciente con Esclerosis lateral Amiotrófica atendidos en el Instituto Nacional de Neurología Dr. Manuel Velasco Suarez?

2.2.- HIPÓTESIS

Al ser un estudio meramente descriptivo no se requiere hipótesis.

2.3.- OBJETIVOS

Objetivo General: Describir las características sociodemográficas y de presentación clínica en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Objetivo específico:

- 1) Describir las características epidemiológicas de pacientes con ELA.

- 2) Describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes con ELA.
- 3) Describir las características electrofisiológicas de pacientes con ELA.

2.4.- JUSTIFICACIÓN

2.4.1.- Magnitud:

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad poco frecuente, se estima una incidencia de 1.5 - 2.7 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos de América y en Europa respectivamente. En México se estima una incidencia menor de 0.4 casos por 100 000 habitantes. Es una enfermedad neurodegenerativa de la motoneurona, de un curso progresivo, incapacitante, y el periodo de supervivencia es alrededor de los 3 años. Se presenta de manera esporádica en el 95% de los casos, solo un 5% de los pacientes tienen antecedente familiar. La relación hombre mujer es 1.6/1, la edad en promedio de inicio de presentación es alrededor de los 50 años. Es una enfermedad neurodegenerativa de la motoneurona por lo que puede presentar signos neurológicos tanto de neurona motora superior como inferior. Da síntomas de afectación de músculos bulbares, músculos paraespinales y de las 4 extremidades, siendo esta última la presentación más común reportada hasta un 80%. El pronóstico es malo, la supervivencia es alrededor de 3 años, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte. En México existe poca información sobre esta enfermedad. Solo se cuenta con un estudio longitudinal retrospectivo de 5 años que se realizó en Monterrey, Nuevo León, que incluyó a 61 pacientes que cumplían criterios para esclerosis lateral amiotrófica, la edad en promedio fue de 48 años, la afectación espinal fue la más común, y los signos de neurona motora superior fueron los más frecuentes (1,2,33).

2.4.2.- Trascendencia:

Conocer las características demográficas, clínicas y electrofisiológicas en paciente con esclerosis lateral amiotrófica contribuirá a conocer mejor esta enfermedad en la población mexicana.

2.4.3.- Vulnerabilidad:

Al considerarse a la esclerosis lateral amiotrofia degenerativa y de mal pronóstico a corto y mediano plazo, por lo regular estos pacientes son referidos a hospitales generales para apoyo multidisciplinario, por lo que puede que existan expedientes clínicos incompletos.

2.4.4.- Factibilidad:

El estudio se pretende realizar en el Instituto Nacional de Neurología Dr. Manuel Velazco Suarez, al ser un centro de referencia a nivel nacional cuenta con población de pacientes de diferentes estados del País con enfermedades neurológicas de poca frecuencia, como lo es la Esclerosis Lateral Amiotrófica. La información se obtendrá a través de los expedientes clínicos que cuenta el Instituto.

3) METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Observacional, transversal, descriptivo, ambiprospectivo

3.2.- Población de estudio

Se incluirán los pacientes vistos en la clínica de Nervio y Musculo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velazco Suarez, que cuenten con expediente completo con las variables demográficas, paraclínicas y de laboratorio, que cumplan criterios del Escorial para Esclerosis lateral Amiotrófica como sospecha, posible, probable y definida, dentro del periodo de tiempo de enero 2015 a junio 2017.

3.3 Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Hombre o mujeres
- Mayores de 18 años.
- Cumplan criterios de diagnóstico de El Escorial para sospecha, probable, posible y definida.
- Cuenten con estudio de electromiografía, velocidades de conducción nerviosa, resonancia de unión cráneo cervical

Criterios de exclusión:

- Expedientes que no esten completos con variables demográficas, paraclínicas y laboratorio.
- Pacientes que no aceptan ingresar al estudio

3.4.- Variables:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

1. Año de nacimiento (numérica),
2. Género (nominal dicotómica),
3. Índice de masa corporal (escala de OMS: Peso bajo menor de 18.5, normal 18.5-24.9, sobrepeso 25-29.9, obesidad grado I= 30.34.9, Obesidad grado II= 35-39.9, Obesidad grado III= mayor de 40.
4. Estado civil (nominal),
5. Escolaridad (ordinal),
6. Ocupaciones previas (nominal).
7. Ciudad de origen (nominal)

Antecedentes heredofamiliares: Antecedente familiar de Esclerosis lateral amiotrófica (nominal, dicotómica)

Antecedentes personales no patológicos:

1. Tabaquismo (nominal, dicotómica).
2. Ingesta de alcohol (nominal, dicotómica).
3. Actividad Física (dicotómica, continua).
4. Practica de deporte profesional (nominal, dicotómica)
5. Pesticidas. (nominal, dicotómica): contacto en algún momento de la vida con productos agrícolas Antecedentes Patológicos:
 1. Traumatismo de columna y craneoencefálico severo, definido como la necesidad de hospitalización (nominal, dicotómica), Años previos al inicio de síntomas
 2. Cirugía de columna (nominal, dicotómica), Años previos al diagnostico.
 3. Diagnostico previo de diabetes mellitus (nominal, dicotómica).
 4. Diagnostico previo de Hipertensión arterial sistémica (nominal, dicotómica).
 5. Antecedente de Evento vascular cerebral (nominal, dicotómica).

Variables de presentación clínica:

 2. Edad al momento del diagnostico (continua).
 3. Tiempo de inicio de los síntomas al diagnostico (continua).
 4. Clasificación Escorial (definida, probable, posible, sospecha) (cualitativa, dicotómica)
 5. Segmento corporal clínicamente afectado al inicio de presentación:
 - a. Bulbar: signos de neurona motora inferior: lengua con fasciculaciones y atrofia (cualitativa, dicotómica); signos de neurona motora superior: movimientos de la lengua disminuidos, reflejo mandibular aumentado, afecto pseudobulbar. (Cualitativa, dicotómica)
 - b. Cervical: signos de neurona motora inferior: atrofia de músculos de extremidades superiores, fasciculaciones (cualitativa, dicotómica); signos de neuroma motora superior: signos de Hoffman, hiperreflexia en miembros superiores (cualitativa, dicotómica).
 - c. Torácico: signos de neuroma motora inferior: fasciculaciones en espalda y abdomen (cualitativa, dicotómica); signos de neurona motora superior: reflejos abdominocutaneos ausentes (cualitativa, dicotómica).
 - d. Lumbosacro: signos de neurona motora inferior: atrofia en fasciculaciones en miembros pélvicos (cualitativa, dicotómica); signos de neurona motora superior: hiperreflexia, signos de Babinsky (cualitativa, dicotómica).
6. Síntomas al inicio:
 - a. Disartria (cualitativa, dicotómica).
 - b. Disfagia (cualitativa, dicotómica).

- c. Disfonía (cualitativa, dicotómica).
- d. Disartria (cualitativa, dicotómica).
- e. Debilidad Extremidades (cualitativa, dicotómica).

Fenotipo Clínico:

1. Síndrome de brazos flotantes: nominal, dicotómica
2. Paraparetica: nominal, dicotómica
3. Pseudoneuropática: nominal, dicotómica
4. Hemiplejica: nominal, dicotómica.
5. monomielica: nominal, dicotómica
6. Bulbar

Parkinsonismo (nominal, dicotómica)

Escala de funcionalidad para ELA, ALSFRS por sus siglas en inglés (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) al momento de diagnóstico: (nominal, intercuantiles) Apéndice 2.

Paraclínicos:

1. Electromiografía:
 - Inestabilidad de Membrana: presencia de ondas positivas, fibrilaciones o fasciculaciones en músculo de extremidad de inicio de presentación clínica (dicotómica).
 - Patrón de reclutamiento en músculo de extremidad de inicio de presentación clínica: normal, incompleto ó vacío (ordinal).
- 2.- Velocidades de conducción nerviosa, se tomara los datos reportados de la extremidad de inicio de presentación clínica, nervio mediano en extremidades superiores y nervio tibial en extremidades inferiores (nominal).
- Motora: medición de latencia distal, amplitud y velocidad de conducción nerviosa (continua).
- Sensitivo: medición de amplitud (continua).
- 3.- Ondas F: reporte de facilitación de onda F en nervio mediano ambas extremidades superiores y nervio sural ambas extremidades inferiores (dicotómica).

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Análisis descriptivo: se determinara la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov
- Si la distribución es normal las variables continuas se describirán en media, mas menos desviación estándar.
- Si la distribución no es normal las variables continuas se describirán en mediana, rango intercuartilico.

- Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentuales.
- Software estadístico : SPSS versión 19.0.

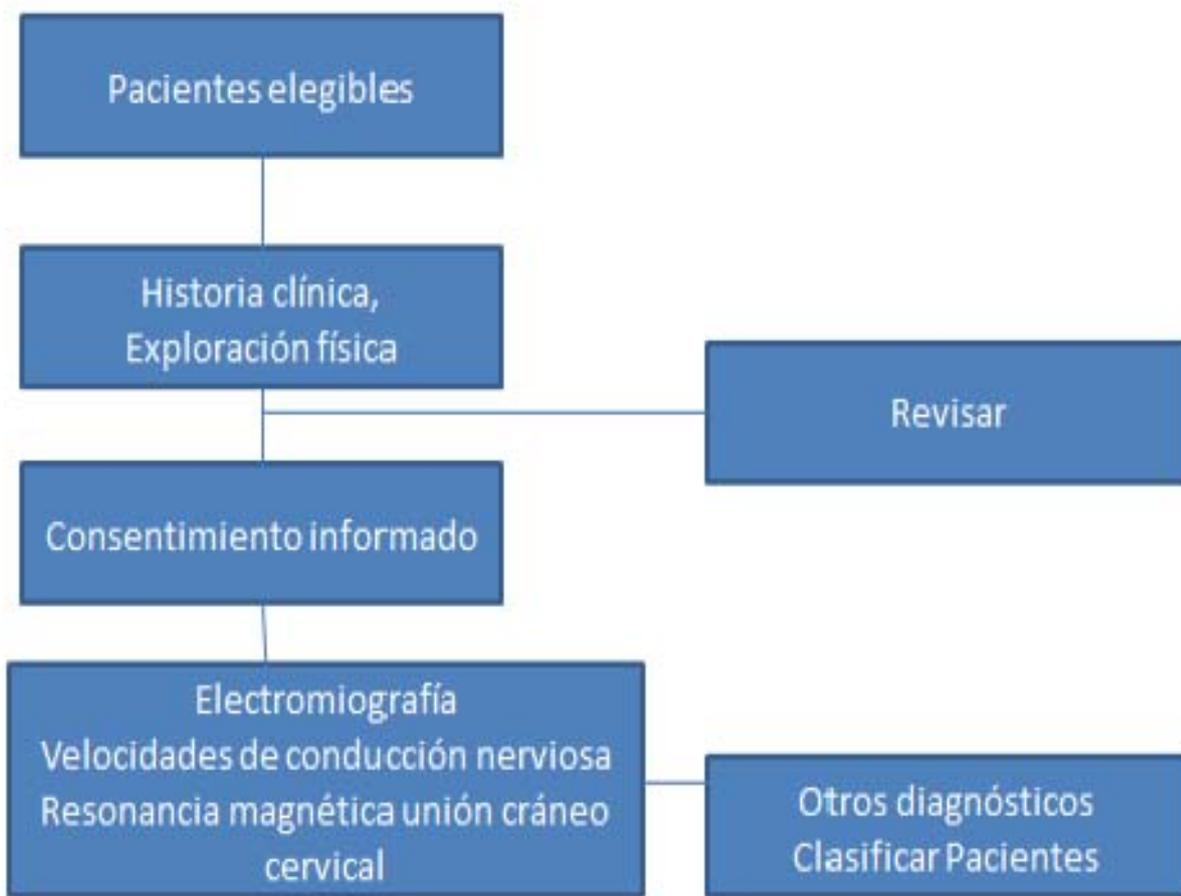
5.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

- 1.- El estudio a realizar se someterá ante el comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velazco Suarez”.
2. Se mantendrá en todo momento la confidencialidad de la información.
3. Se respetará el derecho a no participar en el estudio.
4. A cada participante se les explicarán los objetivos del este estudio así como las mediciones a realizar.
5. El participante firmara un consentimiento informado por escrito.

6.- CONSIDERACIONES FINANCIERAS:

Aporte Financiero; por los investigadores

7.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:



Descripción.	Febrero-marzo 2016	Abril 2016-abril 2017												Junio 2017			
Revisión bibliográfica.																	
Entrega del diseño preliminar a tutor																	
Correcciones del diseño preliminar.																	
Entrega de protocolo de investigación al comité de ética y correcciones.																	
Diseño y corrección de cuestionario piloto para la recolección de datos.																	
Detección de sujetos con criterios de inclusión y recolección de datos.																	
Vaciado y análisis de datos.																	
Entrega de proyecto final.																	

RESULTADOS QUE SE ESPERAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO)

Conocer la presentación de inicio más frecuente en paciente con esclerosis lateral amiotrofia, contar con una base de datos de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica para futuras investigaciones

SATISFACCIÓN DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

Saber la presentación clínica de los pacientes con ELA, realizar un diagnóstico más temprano para poder emitir un pronóstico, para anticiparse a las complicaciones de la enfermedad (traqueotomía y gastrostomía temprana, Ventilación mecánica en domicilio, rehabilitación).

MENCIONE QUE APORTARÁ EL DESARROLLO DEL TRABAJO A LA COMPRESIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO A LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

En México existe poca información sobre las características clínicas de pacientes con ELA, conocer mejor a esta población permitirá captar pacientes para futuros terapias modificadoras de la enfermedad, ver que pacientes se pudieran beneficiar de participar ensayos clínicos.

8.- RESULTADOS:

Se estudiaron 98 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrofia; de ellos 52% fueron mujeres (figura 1), la edad promedio de la población en estudio fue 54.2 ± 11.8 años; 17% presenta obesidad. Los antecedentes de importancia más frecuentes fueron: tabaquismo 43%, alcoholismo 32%, actividad física 20%, hipertensión arterial 19%, diabetes mellitus 7%, hardworker 14%, contacto con pesticida 4%, cirugía previa de columna 7%, antecedente de ELA familiar 1%. Tabla 1. De acuerdo a la distribución geográfica en el país, las entidades federativas con más frecuencia de casos son: Ciudad de México 51%, Estado de México 14% y Puebla 6%. Figura 2.

El tiempo en promedio de retraso de diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 26 ± 19.3 meses. La población se clasificó dentro de los criterios de El Escorial: definida 46%, probable 35%, posible 18%, sospecha 1%. La presentación clínica más frecuente fue la espinal 71%. Según el fenotipo clínico: bulbar 29%, Vulpian Bernard 17%, Pseudoneuropática 31%, paraparetica 18%, hemipléjica 6%, monomiélica 2%. El segmento corporal más frecuente afectado al inicio de los síntomas fue cervical, y la extremidad más frecuente afectada al inicio de la presentación clínica fue miembro torácico derecho. Tabla 2.

En la tabla 3, se describe las características clínicas de los diferentes tipos fenotipos clínicos. Los datos descriptivos, donde se observa que pudiera haber diferencia estadística significativa en

comparación con los otros fenotipos, que no es el objetivo de este estudio, es en el grupo de fenotipo Bulbar, que presentan edad en promedio de 60 ± 11.3 , 14 ± 10 meses de retraso de diagnóstico desde el inicio de los síntomas, IMC en promedio de $23.9 \text{ (kg/m}^2\text{)}$.

9.- DISCUSION:

La población estudiada de pacientes con ELA, muestras características similares a otras poblaciones estudiadas en el mundo. La relación hombre/mujer, la edad en promedio de la población, a presentación clínica, espinal 71% y bulbar 29% es similar a las poblaciones estudiadas en América latina en Brasil y Uruguay (5).

El antecedente no patológico más frecuente encontrado en nuestra población fue tabaquismo. Se ha visto en estudios epidemiológicos que el tabaquismo es un factor de riesgo para ELA (8). En el estudio de Jong, et al., en Holanda, un estudio poblacional donde se incluyó a 494 pacientes con ELA comparados con 1599 controles, se encontró que el tabaquismo es un factor de riesgo para ELA (OR 1.38, IC 1.02-1.88) además de tener un peor pronóstico (HR 1.5, IC 1.07 -2.15). Nosotros no realizamos estudio analítico para encontrar factor de riesgo, pero describimos que cerca del 50% de nuestra población cuentan con este antecedente.

Al contrario del estudio poblacional de Chen, et al., reportan una cohorte de 1624 pacientes en China de pacientes con ELA, entre otros factores de riesgos, los autores reportan como factor de riesgo el contacto con pesticidas OR 2.016 (1.372 - 2.963) $p < 0.001$. Nosotros solo encontramos 4% de la población tienen el antecedente de contacto con pesticida.

En nuestra población, la realización de actividad física solo 20% de los pacientes realizaban previo al inicio de los síntomas, y solo una persona realizaba deporte profesional previo a la enfermedad (atletismo), esto debido tal vez a la situación general de la población Mexicana, sobre el sedentarismo y obesidad. Este último, sobre la obesidad, lo vemos claramente en nuestra población, el IMC en promedio de la población fue de $25.4 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ y 47% de la población presentan sobrepeso u obesidad. Esto al contrario a la población China, donde Chen, et al, reportan que el un IMC de 23 $\text{(kg/m}^2\text{)}$ (14).

El antecedente de trabajos pesados (construcción, almacene, agricultor), solo 14% de la población presenta este antecedente. En el estudio de Werneck, et al., un estudio poblacional de Brasil, incluyeron 251 casos de ELA, 106 (41%) pacientes se dedicaban a trabajos pesados (13).

En nuestra población, ningún paciente presenta el antecedente de Evento vascular isquémico o hemorrágico, como ya lo habían reportado en otras poblaciones encontrando que este tipo de antecedente es un factor de riesgo (15).

Con respecto al antecedente de traumatismo craneoencefálico o trauma en columna solo el 14% de la población presenta este antecedente, y antecedente de cirugía de columna previa al diagnóstico 7%, también en otras poblaciones han descrito en porcentajes parecidos que se cuente con este antecedente, sin concluir aun que se factor de riesgo (13).

Dentro las características descritas en nuestra población, son parecidas a poblaciones descritos a nivel mundial. Encontramos que la presentación mas frecuente es la Espinal 71%, bulbar 29%; según los criterios del El Escorial 46% de nuestra población se clasifican como ELA definida, ELA probable 35%, ELA posible 18%, sospecha de ELA 1%; el promedio en meses de retraso de diagnóstico es de 26 ± 19.3 esto es parecido a la cohorte descrita en Italia por Pupillo et al., que describen un estudio poblacional que incluyen a 483 pacientes, de estos 55.4% son hombres, la presentación clínica fue de inicio espinal 64.6%; se clasificaron según los criterios de El Escorial: definitiva 44.1%, probable 26.9%, y sospecha 9.7%, la mayoría de los pacientes se diagnosticaban mas de 12 meses después del inicio de síntomas (23). La población que acude al Instituto Nacional de Neurología, son referidos de hospitales generales, tal vez por tal motivo existe un retraso en el diagnóstico.

Dividimos la población de estudio fenotípicamente, encontramos: Vulpian Bernard (brazos flotantes) 17%, Pseudoneuropática 31%, Parapareética 18%, Hemipléjica 6%, y monomiélica 2%. Estos datos difieren un poco a los reportados en la literatura, donde menciona que frecuencia del fenotipo Vulpian va de 4-11% y el fenotipo parapareética de 4%, esto depende de la población estudiada (1,2,3).

10.- Tablas y figuras:

Tabla 1. Características Epidemiológicas

Variable	Población N=98	
	N	%
Edad, años, promedio \pm DE	54.2 \pm 11.8	
Sexo, mujer	51	(52)
Escolaridad		
Analfabeta	3	(3)
Primaria	30	(31)
Secundaria	15	(15)
Bachillerato	23	(23)
Licenciatura	24	(24)
Posgrado	3	(3)
IMC†, (kg/m ²), (promedio)	25.4 \pm 4.2	
Escala de la OMS		
Bajo Peso	4	(4)
Promedio	47	(48)
Sobrepeso	29	(30)
Obesidad	17	(17)
Antecedentes		
Hardworker	14	(14)
Tabaquismo	43	(43)
Alcoholismo	31	(32)
Tatuajes	5	(5)
Toxicomanías	5	(5)
Contacto con pesticidas	4	(4)
Actividad Física	20	(20)
Deporte Profesional	1	(1)
Diabetes Mellitus	7	(7)
Hipertensión Arterial	19	(19)
Traumatismo	7	(7)
Craneoencefalico		
Traumatismo en Columna	7	(7)
Cirugía de columna	7	(7)
previo al Dx ELA		
Evento vascular cerebral	0	
ELA familiar	1	

Tabla 2. Características Clínicas de la población en estudio

Variable	Población N=98	
	N	%
Tiempo de retraso en el Dx (meses) (Min-Max), \pm DE	26, (2-96), \pm 19.3	
Clasificación El Escorial		
Definida	45	(46)
Probable	34	(35)
Posible	18	(18)
Sospecha	1	(1)
Presentación Clínica		
Bulbar	25	(29)
Espinal	73	(71)
Fenotipo Clínico,		
Bulbar	25	(29)
Vulpian Bernard	17	(17)
Pseudoneuropática	30	(30)
Parapareta	18	(18)
Hemipléjica	6	(6)
Monomiélica	2	(2)
Escala funcional, promedio, \pm DE		
Definida	25, \pm 8	
Probable	28, \pm 7	
Posible	29, \pm 7	
Sospecha	36, \pm 0	
Segmento inicial afectado		
Bulbar	25	(26)
Cervical	44	(44)
Lumbosacro	29	(30)
Extremidad al inicio afectada		
Bulbar	25	(25)
Superior Derecha	30	(31)
Superior Izquierda	14	(14)
Pélvico Derecho	21	(22)
Pélvico Izquierdo	8	(8)

Tabla 3. Características clínicas por Fenotipos:						
Variable	Bulbar	Vulpian Bernard	Paraparetica	Pseudoneuropatica	Hemipléjica	Monomiélica
	n=25, %	n=17, %	n=18, %	n=30, %	n=6, %	n=2, %
Sexo, mujer, %	15 (60)	9 (53)	9 (50)	16 (52)	2 (33)	1 (50)
Edad, años, promedio, DE	60, ±11.3	52, ±14	56, ±7.7	53, ±11	46, ±15	53, ±3.
Retraso de Dx (meses), DE	14, ±10	32, ±24	17, ±13.7	27, ± 21	24, ±24	42, ±25
Escala funcional (Max-Min)	28, (5-37)	25, (9-36)	27, (14-37)	25, (7-38)	30, (11-37)	35, (33-38)
IMC, (kg/m²)	23.9	27.1	25.7	24.6	26.6	32
Hardworker, %	2 (8)	0	3 (17)	8 (28)	1 (17)	0
Tabaquismo	9 (65)	7 (41)	9 (50)	15 (50)	2 (33)	1 (50)
Actividad Física	6 (23)	2 (12)	3 (17)	6 (21)	3 (50)	0
Contacto Pesticida	1 (4)	1 (6)	1 (6)	1 (3)	0	0
Ant Cx de Columna	1 (4)	1 (6)	2 (11)	3 (10)	0	0
Clasificación Escorial						
Definida	13(52)	9 (53)	6 (33)	13(43)	4(70)	0
Probable	9(9)	4 (23)	8(40)	12(40)	1(17)	0
Posible	3(9)	4 (23)	3(17)	5(17)	1(17)	2(100)
Sospecha	0	0	1(6)	0	0	0

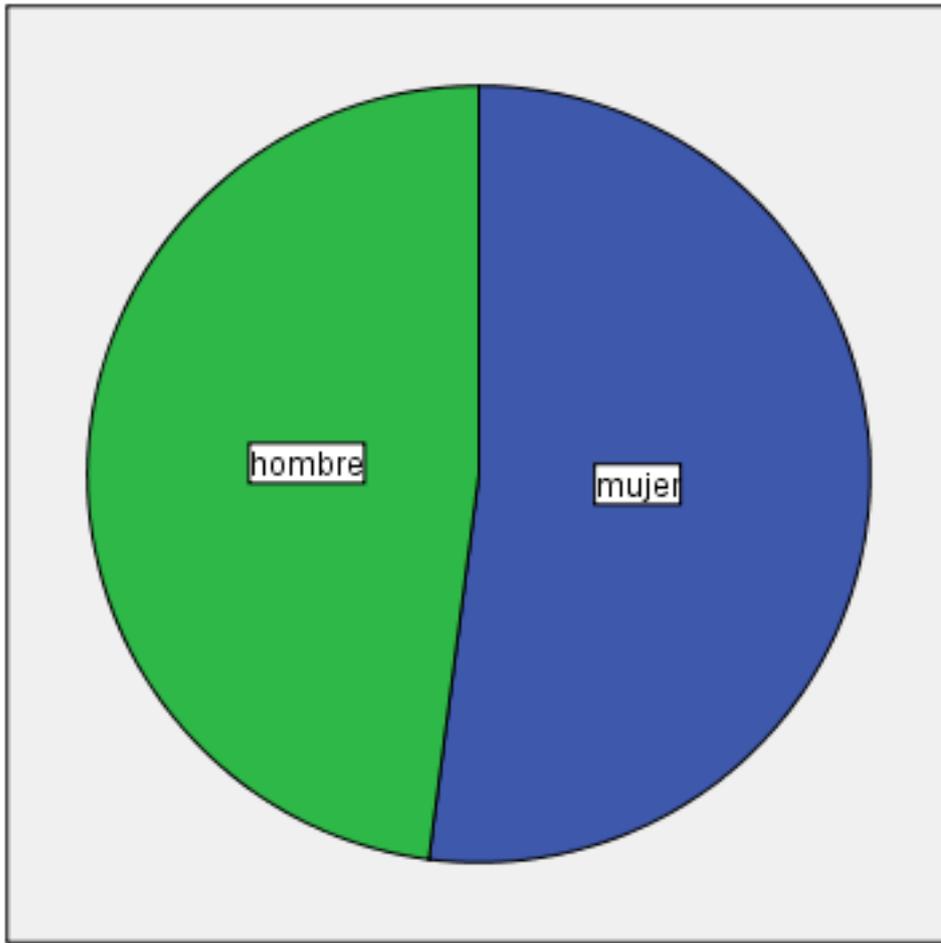


Figura 1.

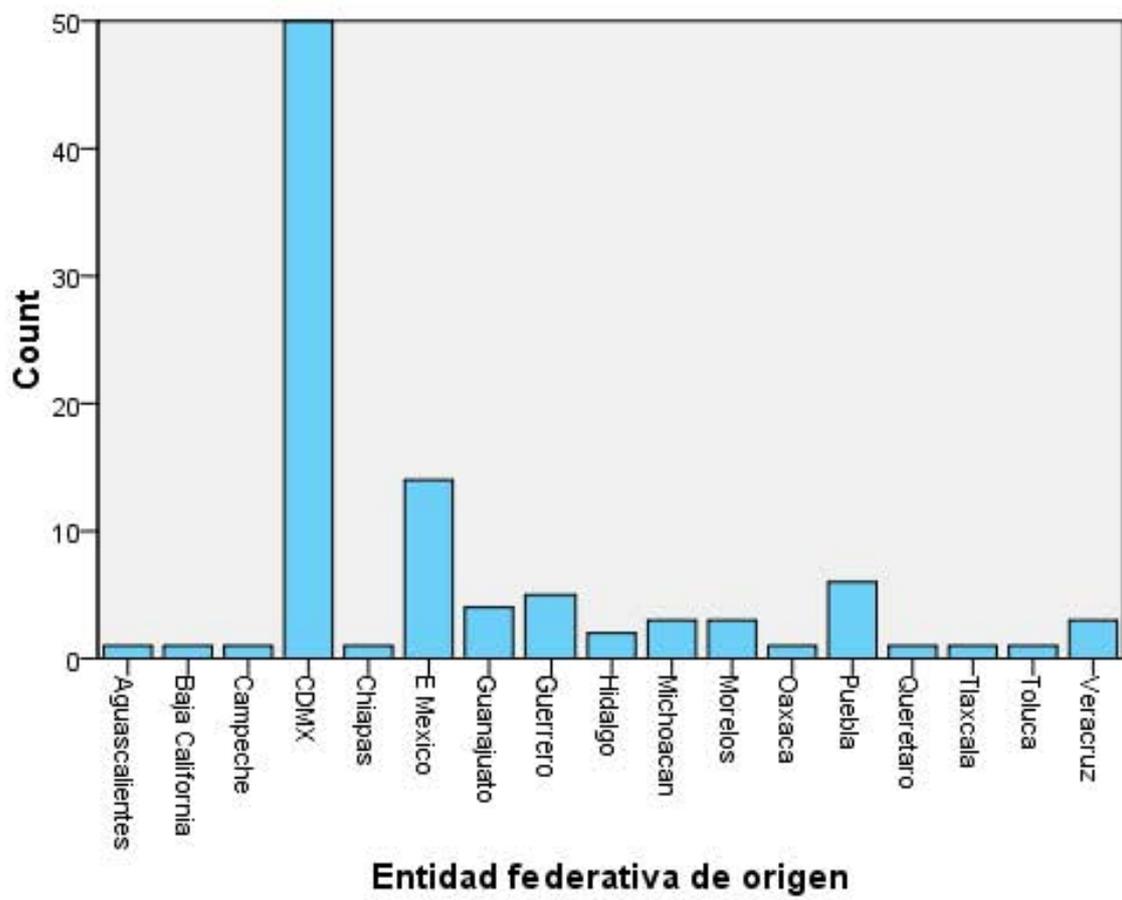


Figura 2.

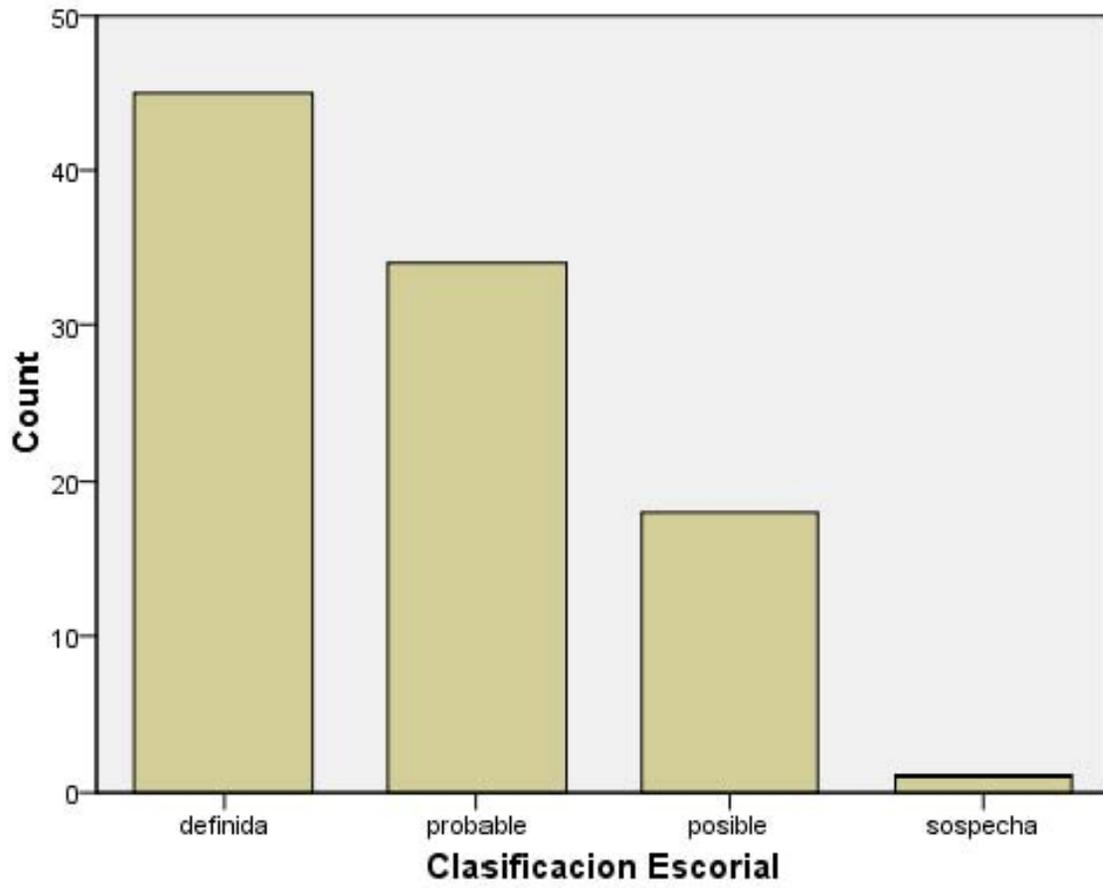


Figura 3.

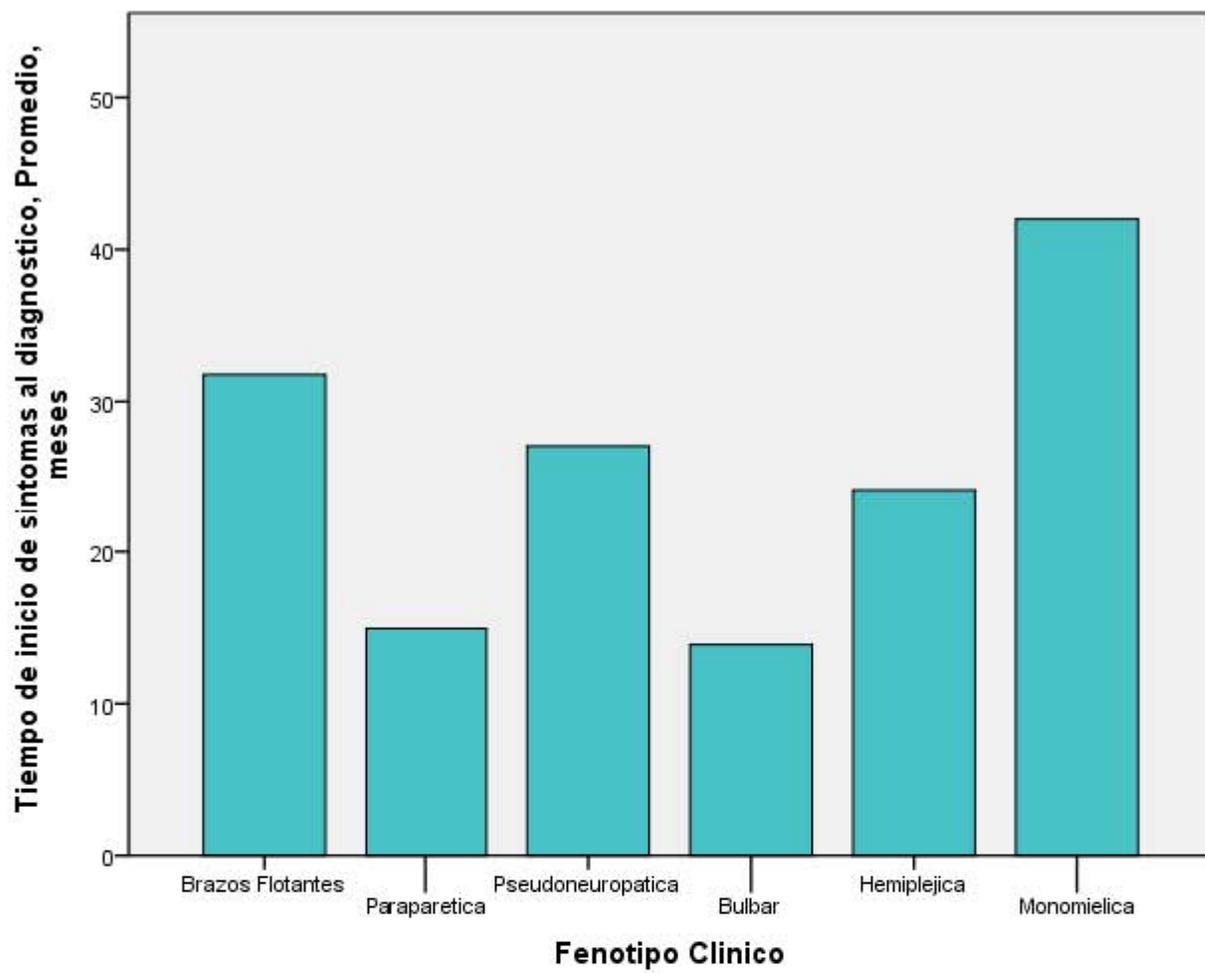


Figura 4.

11.-REFERENCIAS

1. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. *Nat Rev Neurol*. 2011 Oct 11;7(11):639-49.
2. ALS and other motor neuron diseases. Tiryaki E, Horak HA. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1185-207.
3. Evaluation and management of amyotrophic lateral sclerosis. Valadi N. *Prim Care*. 2015 Jun;42(2):177-87.
4. Amyotrophic lateral sclerosis. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):942-55.
5. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA, Ferraz ME, Lima JM, Oliveira AS. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Sep;58(3A):607-15.
6. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population based study. Vázquez MC, Ketzoián C, Legnani C, Rega I, Sánchez N, Perna A, Penela M, Aguirrezábal X, Druet-Cabanac M, Medici M. *Neuroepidemiology*. 2008;30(2):105-11.
7. Prognostic factors in ALS: A critical review. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG; Eurals Consortium. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Oct-Dec;10(5-6):310-23.
8. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. Armon C. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1693-8
9. Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. de Jong SW, Huisman MH, Sutedja NA, van der Kooij AJ, de Visser M, Schelhaas HJ, Fischer K, Veldink JH, van den Berg LH. *Am J Epidemiol*. 2012 Aug 1;176(3):233-9
10. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT Jr, Matkin C. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 15;151(2):156-63.
11. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JH, Huisman MH, Heederik DJ, Van den Berg LH. *Neurology*. 2007 Oct 9;69(15):1508-14.
12. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. *Am J Epidemiol*. 1997 Jun 15;145(12):1076-88.

13. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. Werneck LC¹, Bezerra R, Silveira Neto Od, Scola RH. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Jun;65(2A):189-95.
14. Natural history and clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China. Chen L, Zhang B, Chen R, Tang L, Liu R, Yang Y, Yang Y, Liu X, Ye S, Zhan S, Fan D. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct;86(10):1075-81
15. Cerebrovascular injury as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. Turner MR, Goldacre R, Talbot K, Goldacre MJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):244-6.
16. Diabetes Mellitus, Obesity, and Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study. Kioumourtzoglou MA, Rotem RS, Seals RM, Gredal O, Hansen J, Weisskopf MG. *JAMA Neurol*. 2015 Aug;72(8):905-11.
17. Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Sun Y, Lu CJ, Chen RC, Hou WH, Li CY. *J Epidemiol*. 2015;25(6):445-51.
18. Physical activity and the association with sporadic ALS. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, van den Berg LH. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):241-5.
19. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and amyotrophic lateral sclerosis: results from five prospective cohort studies. Fondell E, O'Reilly ÉJ, Fitzgerald KC, Falcone GJ, McCullough ML, Thun MJ, Park Y, Kolonel LN, Ascherio A. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012. 573-9.
20. Aspirin use associated with amyotrophic lateral sclerosis: a total population-based case-control study. Tsai CP, Lin FC, Lee JK, Lee CT. *J Epidemiol*. 2015;25(2):172-7.
21. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and amyotrophic lateral sclerosis risk: a total population-based case-control study. Lin FC, Tsai CP, Kuang-Wu Lee J, Wu MT, Tzu-Chi Lee C. *JAMA Neurol*. 2015 Jan;72(1):40-8.
22. Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study. Chiò A, Calvo A, Bovio G, Canosa A, Bertuzzo D, Galmozzi F, Cugnasco P, Clerico M, De Mercanti S, Bersano E, Cammarosano S, Ilardi A, Manera U, Moglia C, Sideri R, Marinou K, Bottacchi E, Pisano F, Cantello R, Mazzini L, Mora G; Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(9):1134-42.
23. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E; SLALOM Group. *Ann Neurol*. 2014 Feb;75(2):287-97.
24. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial

- "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. Brooks BR. *J Neurol Sci.* 1994 Jul;124 Suppl:96-107
25. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. Wilbourn AJ. *J Neurol Sci.* 1998 Oct;160 Suppl 1:S25-9.
 26. Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis. Joyce NC, Carter GT. *PM R.* 2013 May;5(5 Suppl):S89-95.
 27. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers?. Belsh JM. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000 Mar;1 Suppl 1:S57-60.
 28. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. *Clin Neurophysiol.* 2008. Mar;119(3):497-503
 29. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jun;81(6):646-9.
 30. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis:a systematic review. Costa J, Swash M, de Carvalho M. *Arch Neurol.* 2012 Nov;69(11):1410-6.
 31. The ALSFRS_r predicts survival time in an ALS clinic population. Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, Rowland LP, Levin B, Mitsumoto H. *Neurology.* 2005 Jan 11;64(1):38-43.
 32. Stratification of ALS patients' survival: a population-based study. Marin B, Couratier P, Arcuti S, Copetti M, Fontana A, Nicol M, Raymondeau M, Logroscino G, Preux PM. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):100-11.
 33. Survival and clinical features in Hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. Martínez HR, Molina-López JF, Cantú-Martínez L, González-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Couret-Alcaraz P, Treviño SA, Webb-Vargas Y, Caro E, Gil-Valadez A, Santos-Guzmán J, Hernandez-Torre M. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011 May;12(3):199-205.

12) APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F a ____ de _____ de 20__

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **Características demográficas, clínicas y electrofisiológicas en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velazco Suarez**, registrado ante el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Juan Manuel Velazco Suarez". El objetivo de este estudio es "Determinar las características demográficas, clínicas y electromiográficas de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

1. Permitir realizar historia clínica completa, así como solicitarme exámenes de diagnóstico de laboratorio y gabinete (electromiografía y velocidades de conducción y resonancia magnética de unión craneocervical)

Declaro que me han informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en el estudio, que son los siguientes:

1. Riesgo menor al mínimo.

El investigador principal está comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin que esto repercuta en la atención que reciba. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio mi identidad y que los datos serán manejados en absoluta confidencialidad.

En caso de requerir mayor información puedo solicitarla al teléfono (33) 31158022 con Dr. Juan Carlos López Hernández y/o en el servicio de Neurología en el Instituto Nacional de Neurología "Dr. Juan Manuel Velazco Suarez" Tel (55) 56063822.

Nombre y firma

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Dr. Juan Carlos López Hernández.
Investigador principal

13) APÉNDICE 2:

Escala de clasificación Funcional de Esclerosis Lateral Amiotrofica

Nombre: _____ Fecha: _____:

Lenguaje:

- 4 Normal.
- 3 Mínimas alteraciones.
- 2 Inteligible con repetición.
- 1 Lenguaje combinado con comunicación no vocal.
- 0 Pérdida del lenguaje.

Salivación:

- 4 Normal.
- 3 Mínimo exceso de saliva, pero hay sialorrea durante la noche.
- 2 Saliva moderadamente excesiva, puede haber mínima sialorrea.
- 1 Saliva marcadamente excesiva con algo de sialorrea.
- 0 Marcada sialorrea, requiere constante limpieza con pañuelo.

Alimentación:

- 4 Hábitos normales de alimentación.
- 3 Ocasional atragantamiento.
- 2 Cambios en la consistencia de la dieta.
- 1 Necesita tubos suplementarios de alimentación.
- 0 Nada por la boca: alimentación enteral o parenteral por sonda exclusivamente.

Escritura:

- 4 Normal.
- 3 Lenta o desalineada: todas las palabras son legibles.
- 2 Ninguna palabra es legible.
- 1 Capaz de tomar la pluma, pero incapaz de escribir.
- 0 Incapaz de tomar la pluma.

Cortar la comida y manejar utensilios:

- 4 Normal.
- 3 Algunas veces lento y torpe, pero no necesita ayuda.
- 2 Puede cortar algunos alimentos, torpe y lentamente; necesita ayuda.
- 1 La comida debe ser cortada por alguien más, pero puede aún alimentarse lentamente.
- 0 Necesita ayuda para alimentarse.

Vestido e higiene:

- 4 Función normal.
- 3 Independiente en su autocuidado, con esfuerzo o deficiencia leve.
- 2 Asistencia intermitente o métodos sustitutos.
- 1 Necesita asistencia en su autocuidado.
- 0 Totalmente dependiente.

Movilizaciones en cama y ajuste de las sábanas:

- 4 Normal.
- 3 Algunas veces lento y torpe, pero no necesita ayuda.
- 2 Puede hacerlo, pero con gran dificultad.
- 1 Puede inicialmente, pero no puede hacerlo solo.
- 0 Necesita ayuda.

Marcha:

- 4 Normal.
- 3 Dificultades tempranas en la deambulaci3n.
- 2 Camina con asistencia.
- 1 Movimiento voluntario de las piernas, pero no camina.
- 0 Ning3n movimiento voluntario de las piernas.

Subir escaleras:

- 4 Normal.
- 3 Lento.
- 2 Fatiga o moderada inseguridad.
- 1 Necesita asistencia.
- 0 No la realiza.

Respiraci3n:

- 4 Normal.
- 3 Disnea con m3nimo esfuerzo (por ejemplo caminar, hablar).
- 2 Disnea en reposo.
- 1 Ventilaci3n intermitente asistida (por ejemplo nocturna).
- 0 Dependiente del ventilador.

TOTAL

APENDICE 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Fecha _____

Edad _____ Año Fecha de nacimiento _____ Sexo: H () M () Exp _____

Ocupaciones previas _____ Escolaridad _____.

Entidad federativa _____ Tel _____

Estado civil: Soltero () Casado () Divorciado () Viudo () Unión libre ()

Tabaquismo: No fumador () , Fumador () _____ paquetes/año, Ex fumador () , Fumador pasivo ()

Consumo de bebidas alcohólicas: Sí () No () gramos de alcohol a la semana _____

¿Participas en actividades físicas como caminar, correr, nadar, ejercicios de gimnasia o juegos de pelota?

Sí () No () ocasiones por semana _____. ¿Practica deporte de manera profesional? Sí () No () Cual: _____

Peso _____ Talla _____ IMC _____

() Bajo peso (IMC \leq 18.49) () Promedio (IMC 18.5 a 24.9)

() Sobrepeso (IMC de 25-29.9) () Obesidad (IMC \geq 30)

¿Antecedente familiar de esclerosis lateral amiotrófica? Sí () No ()

¿Ha utilizado alguna vez en la vida pesticidas (productos para la agricultura)? Sí () No () Años previos del inicio de los síntomas _____.

¿Antecedente de Traumatismo de columna? Sí () No () ¿Antecedente de TCE severo? Sí () No ()

Años previos del inicio de los síntomas: _____

¿Antecedente de cirugía de columna? Sí () No () Años previos del inicio de los síntomas _____.

¿Diagnostico previo de diabetes mellitus? Sí () No () ¿Diagnostico previo de Hipertensión arterial? Sí () No ()

¿Antecedente de Enfermedad vascular cerebral? Sí () No () EVC Isquémico EVC Hemorrágico AIT MAV

Edad de inicio de los síntomas: _____

Tiempo de inicio de los síntomas al diagnostico (meses) _____

Clasificación Escorial: Definida () Probable () Posible () Sospecha ()

Signos de Presentación clínica al inicio:

Bulbar	Cervical	Torácico	Lumbar	Sacro
NMS() NMI()				

Primer Síntomas al inicio: Disartria () Disfagia () Disfonía () Disartria () Debilidad Extremidades ()

Otros hallazgos en la exploración: Parkinsonismo Sí () No () Demencia Sí () No ()

- Dificultad para mantenerse despierto/a mientras realiza actividades como trabajar, conducir o comer: SI () NO ()
- Dificultad para quedarse o mantenerse dormido por la noche: SI () NO ()
- Sueños intensos, vívidos o pesadillas: SI () NO ()
- Hablar o moverse durante el sueño como si lo estuviera viviendo: SI () NO ()

- e) Sensaciones desagradables en las piernas por la noche o cuando está descansando, y sensación de que necesita moverlas: SI () NO ()

Tiempo de inicio de los síntomas a requerimiento de traqueostomía: _____ meses.

Tiempo de inicio de los síntomas a requerimiento de gastrostomía: _____ meses.

Tiempo de inicio de los síntomas a defunción: _____ meses.

Escala de funcionalidad para ELA, ALSFRS: _____ puntos

Laboratorio al momento de diagnóstico:

A) Biometría Hemática:

Hb: ___ gr/dl RDW ___ % Hto ___ % Pqt ___ 10000/ul Leucos ___ 10000/uL

B) Química Sanguínea

Crs ___ mg/dl Alb ___ g/dl Ck ___ UI/L PCR ___ mg/dl

Fenotipo clínico: Síndrome de brazos flotantes () Paraparetica () Pseudoneuropática ()

ESTUDIOS DE CONDUCCION NERVIOSA Y ELECTROMIOGRAFIA

Nombre _____ Fecha Realización _____

Segmento o extremidad de inicio de síntomas _____

Electromiografía (datos de musculo de extremidad de inicio de los síntomas)

1.-Inestabilidad de membrana (presencia de fasciculaciones, ondas positivas ò fibrilaciones)

NO

SI

2.-Patrom de reclutamiento (datos de musculo de extremidad de inicio de los síntomas)

NORMAL

INCOMPLETO

VACIO

Segmentos afectados: _____

Velocidades de Conducción Nerviosa

Datos de extremidad más afectada. Superior= Nervio Mediano; Inferior= Tibial Anterior

Motora:

Amplitud _____ Latencia distal _____ VCN _____

Sensitivo (Ext. Superior N Mediano; Ext. Inferior N. Sural)

Amplitud _____.

Ondas F:

Datos de las 4 extremidades (extremidades superiores= N. Mediano; Ext Inferiores N. Tibial)

Presencia de Facilitación de Onda F.

NO SI

Numero de extremidades presente:

0 1 2 3 4

16) ETAPAS EN QUE PROGRAMA SU INVESTIGACION (NUMERO DE ETAPAS QUE USTED CONSIDERE INTERVIENEN EN SU PROYECTO):

1a.	_____	__50__ %

2a.	_____	__30__ %

3a.	_____	__20__ %

4a.	_____	_____%

5a.	_____	_____%

6a.	_____	_____%

		100 %

FECHA DE INICIO PROGRAMADA: _____ 01 de marzo _____ 2016 _____
AÑO

FECHA DE INICIO REAL: _____ 01 de abril _____ 2016 _____
MES AÑO

FECHA DE TERMINACIÓN PROGRAMADA: _____ 01 de abril _____ 2017 _____
MES AÑO

FECHA DE TERMINACIÓN REAL: _____ 01 de junio _____ 2017 _____
MES AÑO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C. P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
<http://www.innn.salud.gob.mx>

México, D. F., a 29 de Junio del 2016

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA,
P R E S E N T E.

A fin de cumplir con lo que exige la Ley General de Salud de México, y el Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, envío a usted:

1. El protocolo titulado "Características demográficas, clínicas y electrofisiológicas en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez".
2. El formato de identificación del ámbito de estudio del protocolo.

Para su evaluación de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente "el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento", en lo cual se basará la aprobación, en cuyo caso el investigador principal se encargara de la dirección técnica del estudio y tendrá las siguientes atribuciones; cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y solicitar autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética y bioseguridad, documentar y registrar todos los datos generados durante el estudio en el expediente clínico y su propio archivo sobre el estudio, elaborar y presentar los informes parciales trimestrales y finales de la investigación y comprometerse en generar un producto científico.

ATENTAMENTE

Nombre y firma del Investigador Principal

FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO DE LOS PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título del proyecto: "Características demográficas, clínicas y electrofisiológicas en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velazco Suarez".

1) Mencione cual es la vinculación de su proyecto de investigación con las líneas de avance médico actual y futuro:

La Esclerosis Lateral Amiotrofica es una enfermedad Neurodegenerativa en la cual influyen varios factores ambientales y genéticos para la presentación de la enfermedad, y actualmente no hay un tratamiento medico que cambie la historia natural de la enfermedad. Existen ensayos clínicos, aun en fases primarias de investigación, donde están probando nuevas medicamentos que cambien la evolución de la enfermedad. Aun no se sabe que pacientes serian candidatos ha recibir tales tratamientos, por lo que consideramos tener un registro de pacientes con ELA para ir conociendo la evolución de los pacientes en nuestra población y ver si estos pacientes en algún momento pudieran ser candidatos en participar en ensayos clínicos.

2) Mencione el vínculo de su proyecto con las líneas de interés nacional:

La ELA es una enfermedad Neurodegenerativa, incapacitante en población aun económicamente activa, y que implica grandes gastos económicos para el sistema de salud nacional, por que el manejo de esta población implica un modelo multidisciplinario. Conocer las características de nuestra población y realizar un diagnostico mas temprano de ELA, ayudara a enviar a los pacientes a rehabilitación mas temprana para que puedan continuar laborando en actividades que la enfermedad les permita e ir estableciendo un pronostico temprano.

3) Diga cómo se vincula su investigación con las líneas de interés para la Secretaría de Salud:

Los pacientes con ELA implican un manejo multidisciplinario: rehabilitación pulmonar, apoyo de ventilación mecánica invasiva en domicilio, alimentación enteral por gastrostomía, etc., por lo que se traduce en un gasto importante para el sistema de salud nacional. Realizar un diagnostico mas temprano de ELA se puede ir anticipando las complicaciones y las atenciones de urgencias y realizar un manejo intradomiciliar para evitar estancias intrahospitalarias prolongadas.

4) Diga cómo se vincula su proyecto con las líneas de interés para el Instituto:

La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa, después de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, mas frecuente en todas las poblaciones. Es necesario conocer las características clínicas de presentación y poblaciones vulnerables a esta enfermedad. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es un hospital de tercer nivel de referencia por lo que se cuenta con una importante población de pacientes con ELA. Conocer las características de pacientes con ELA en la población mexicana ayudara a identificar factores pronósticos y considerar a probables pacientes para participación de ensayos clínicos.

5) Mencione cuales son las líneas de investigación de interés para usted mismo:

En las líneas de investigación en las que estoy interesado, es en lo referente a patologías de Nervio y Musculo, como Síndrome de Guillan Barre, Esclerosis lateral Amiotrofica y Miastenia Gravis

Fecha: 29 de Junio del 2016

Firma del investigador: