



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO SIGLO XXI “DR BERNARDO
SEPULVEDA”
SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA



“Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.”

Tesis para obtener grado de subespecialista en
neurofisiología clínica:

Dr. Miguel Ángel Solórzano Rodríguez

Director de tesis
Dr. Sergio de Jesús Aguilar Castillo

Codirector de tesis:
MCM Katia Carmina Farias Moreno

Ciudad de México, México. Enero 2023



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.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO SIGLO XXI “DR BERNARDO
SEPULVEDA”
SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA**



“Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.”

Tesis para obtener grado de subespecialista en
neurofisiología clínica:

Dr. Miguel Ángel Solórzano Rodríguez

Director de tesis
Dr. Sergio de Jesús Aguilar Castillo

Codirector de tesis:
MCM Katia Carmina Farias Moreno

Ciudad de México, México. Enero 2023

**"CARÁCTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES DEL
ESPECTRO DE NEURONA MOTORA EN LOS PACIENTE ADSCRITOS AL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO"**



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
SERGIO DE JESÚS AGUILAR CASTILLO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA
Y TUTOR PRINCIPAL



MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS
KATIA CARMINA FARIAS MORENO
INVESTIGADOR COLABORADOR Y CO-TUTOR

DICTAMEN DE APROBACIÓN DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 13 de diciembre de 2022

Dr. Sergio De Jesus Agullar Castillo

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título "**Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-232

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. José Luis Martínez Ordaz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, con mención honorífica a mi padre y madre, gracias por la fortaleza que me brindaron y que me siguen aportando para alcanzar todas mis metas, ustedes son la razón por la que hoy estoy aquí, en esta posición, me han forjado carácter y me han dado su sabiduría y cariño para ser la persona que soy actualmente. Han sido un ejemplo que seguir y les estaré eternamente agradecido de tenerlos como mi figura de ejemplo.

A mi prometida Katia, porque en ella he encontrado un oasis de felicidad en el cual mis virtudes y defectos se han reflejado, pero que con su ayuda he logrado salir adelante ante la adversidad, gracias por ser mi soporte en todo momento.

Agradezco a mi asesor de tesis, así como profesor titular del curso de Neurofisiología clínica, el Dr. Sergio de Jesús Aguilar Castillo, por su infinita paciencia y constante orientación, ha dejado huella en toda esta generación que ahora egresa como neurofisiólogos, los cuales nos comprometemos a llevar su escuela y enseñanzas a otros lugares, así como aplicar los conocimientos adquiridos en pro del paciente y su salud. Gracias

A mis compañeros de residencia, gracias por su paciencia, enseñanzas y amistad. Un nuevo camino llegó, nos tenemos que separar, pero nunca los olvidare.

A la universidad nacional autónoma de México, por ser cuna del saber y formadora de grandes profesionistas.

Y finalmente a los pacientes, porque en ellos aprendí a ejercer esta bella ciencia que es la Neurofisiología.

INDICE

	Página
Índice de tablas y figuras.....	9
Glosario de abreviaturas.....	10
Resumen.....	12
Antecedentes.....	17
Planteamiento del problema.....	33
Justificación.....	35
Pregunta de investigación.....	36
Hipótesis.....	36
Objetivos.....	36
Pacientes y métodos.....	38
Diseño del estudio.....	40
Criterios de selección.....	41
Tamaño de la muestra y análisis estadístico.....	42
Definición de las variables.....	44

Consideraciones éticas	50
Resultados	53
Discusión.....	59
Conclusiones.....	60
Referencias.....	61
Anexos.....	65

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Criterios revisados El Escorial y Awaji.	12
2	Fórmula para el cálculo del índice neurofisiológico.	9
3	Determinación del IN y MCIV del ADM en dos evaluaciones.	15
4	IN en 9 pacientes con ELA de lenta progresión.	16
5	IN en 9 pacientes con ELA de rápida progresión.	17
6	Distribución de género.	39
7	Supervivencia a 9 meses según escala ALS FRS-R.	39

Figura	Título	Página
1	Principales características según la VCN del nervio cubital con registro en ADM.	36
2	Características de escala ALS FRS-R.	37
3	Media de INF según supervivencia por escala ALS FRS-R	40

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **ADM:** aductor digiti minimi.
- **ALSFRS-R:** escala de funcionalidad de esclerosis lateral amiotrófica revisada.
- **CM:** conducción motora.
- **CS:** conducción sensitiva.
- **CVF:** capacidad vital forzada.
- **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica.
- **EMG:** electromiografía.
- **HES:** hospital de especialidades.
- **IN:** índice neurofisiológico.
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo.
- **LDM:** latencia distal motora.
- **MCIV:** máxima contracción isométrica voluntaria.
- **MUNE:** estimación del número de la unidad motora.
- **NMI:** neurona motora inferior.
- **NMS:** neurona motora superior.
- **OAP:** ondas agudas positivas.
- **OF:** onda F.
- **PAMC:** potencial de acción muscular compuesto.
- **PANS:** potencial de acción nervioso sensitivo.
- **PCID:** Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante.

- **PF:** potenciales de fasciculación.
- **PFB:** potenciales de fibrilación.
- **SOD1:** dismutasa de superóxido 1.
- **TME:** terapias modificadoras de la enfermedad.
- **VCN:** velocidades de conducción nerviosa.
- **VIH:** virus de inmunodeficiencia humano.

RESUMEN

Antecedentes: La edad de inicio de la ELA es alrededor de los 55 años, con una incidencia estimada en los Estado Unidos de 5 por cada 100,000 habitantes. La escala de funcionalidad de la ELA es un cuestionario que permite evaluar 12 ítems sobre los síntomas motores de la enfermedad y con base en el puntaje dar un pronóstico de sobrevivencia a los 9 meses del tratamiento.

Objetivo: Determinar si existe asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.

Material y métodos: Mediante un diseño transversal analítico, se evaluó a sujetos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Especialidades, Ciudad De México, México, en un periodo de Enero 2020 – Junio 2022. Se realizó una revisión de expedientes de reportes de electromiografía nervio cubital, a partir de donde se calculó índice neurofisiológico, según lateralidad con mayor afección Se recopiló puntaje de escala de funcionalidad de esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R). Se empleó estadística descriptiva (media y desviación estándar) e inferencial con t de Student y ANOVA de una vía para variables cuantitativas y X² para variables cualitativas. El protocolo cuenta con aprobación por comité de bioética local con registro R-2022-3601-232 y carta de dispensa de consentimiento informado.

Resultados: La edad promedio fue de 59.5±11.9 años con un intervalo de 37 a 81 años. La distribución de género mostró predominio por el género femenino con

55.6% (n=10). Se obtuvo una media de INF de 1.5 ± 0.7 con un intervalo de 0.3-3.1. La lateralidad más afectada fue derecha con 61.1% (n=11). La media de ALS FRS-R fue de 33.6 ± 7.8 puntos, con un intervalo de 19 a 43 puntos. No se observó asociación entre valor de INF, puntaje y supervivencia según de ALS FRS-R ($p=0.3$).

Conclusiones: No se observó asociación entre la media del índice neurofisiológico de lateralidad más afectada entre puntaje y supervivencia según Escala Revisada de Calificación Funcional para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS FRS-R).

Abstract

Background: The age of onset of ALS is around 55 years, with an estimated incidence in the United States of 5 per 100,000 inhabitants. The ALS functionality scale is a questionnaire that allows evaluating 12 items on the motor symptoms of the disease and, based on the score, giving a survival prognosis at 9 months of treatment.

Objective: To determine if there is an association between the neurophysiological index and functionality in adults with amyotrophic lateral sclerosis at the Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Mexico City, Mexico.

Material and methods: Using a cross-sectional analytical design, subjects with amyotrophic lateral sclerosis from the Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Especialidades, Mexico City, Mexico, were evaluated from January 2020 to June 2022. A file review was performed. from reports of ulnar nerve electromyography, from which the neurophysiological index was calculated, according to laterality with greater involvement. Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functionality Scale (ALSFRS-R) scores were collected. Descriptive statistics (mean and standard deviation) and inferential statistics with Student's t test and one-way ANOVA for quantitative variables and X² for qualitative variables were used. The protocol has been approved by the local bioethics committee with registration R-2022-3601-232 and a waiver letter of informed consent.

Results: The average age was 59.5 ± 11.9 years with an interval of 37 to 81 years. The gender distribution showed predominance by the female gender with 55.6%

(n=10). A mean INF of 1.5 ± 0.7 was obtained with an interval of 0.3-3.1. The most affected laterality was right with 61.1% (n=11). The ALS FRS-R mean was 33.6 ± 7.8 points, with a range of 19 to 43 points. No association was observed between the INF value, score and survival according to the ALS FRS-R ($p=0.3$).

Conclusions: No association was observed between the mean of the most affected laterality neurophysiological index between score and survival according to the Revised Functional Rating Scale for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS FRS-R).

ANTECEDENTES

I. Enfermedad de neurona motora

a. Definición:

El espectro clínico de la enfermedad de neurona motora esta caracterizado por debilidad progresiva como resultado de la degeneración de las neuronas motoras del cerebro, tallo cerebral y medula espinal. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más común de presentación.

EL sistema de la neurona motora está compuesto por neuronas motoras superiores e inferiores. La neurona motora superior reside en la corteza primera motora del cerebro, y sus axones conforman el tracto cortico bulbar que conecta hacia el tallo cerebral y el tracto corticoespinal que conecta a la medula espinal. Las neuronas motoras inferiores son referidas como las motoneuronas alfa o células de los cuernos anteriores, están localizados en los núcleos motores de tallo cerebral y en la sustancia gris anterior de la médula espinal. Sus axones conectan con los músculos de la región bulbar y extremidades¹. Una lesión en el sistema de la neurona motora resulta en perdida voluntaria de la función muscular que puede afectar la extremidad, función bulbar y/o función respiratoria. Siendo los síntomas específicos de la región que afecte.

b. Epidemiología:

La incidencia global de la esclerosis lateral amiotrófica es de 2 por cada 100,000 a 3 por cada 100,000 habitantes, lo cual deja la prevalencia en 4 por cada 100,000 a 5 por cada 100,000^{1,2}.

A medida que la edad incrementa, aumenta la prevalencia e incidencia de ELA. El riesgo de por vida de desarrollar en los Estado Unidos y Europa es de 1 en 350 para hombres y 1 en 400 para mujeres³. En los Estados Unidos 6000 pacientes nuevos son diagnosticados cada año⁴. En esta población la prevalencia de ELA es de 5 por cada 100,000 y aproximadamente de 16,000 a 20,000 individuos cumplen criterios de ELA definitiva⁴. La prevalencia más alta de ELA es en blancos, varones y personas mayores de 60 años⁴. Globalmente el inicio promedio de la enfermedad es a los 62 años⁵. El riesgo de desarrollar ELA puede incrementar hasta los 80 años con un promedio de inicio en los 50's a 60's tempranos.

Históricamente, ciertas áreas tienen una mayor concentración de la enfermedad, incluyendo la isla de Guam, la península de Kii en Japón y otros⁶.

La ELA familiar es definida como aquella en la que múltiples miembros de la familia están afectados y constituye el 10% de los casos; el resto 90% son esporádicos. Incluso en los casos esporádicos el riesgo de desarrollar la enfermedad atribuible a la genética se acerca al 60% y el 40% restante es secundario a factores ambientales.

Factores de riesgo.

Los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de ELA incluyen historia familiar, ocupaciones relacionadas con trabajos manuales pesados, agricultura, servicio militar, fútbol, pesticidas, químicos como cianotoxinas, tabaquismo, exposición a metales pesados, geografía y choque eléctrico⁷.

c. Manifestaciones clínicas

La ELA es una enfermedad heterogénea con una variedad de fenotipos clínicos potenciales, sin embargo, todas las presentaciones tienen como común denominador un deterioro progresivo en la función física secundario a debilidad o espasticidad sin pérdida sensitiva o dolor. Algunas pacientes experimentan cambios emocionales o cognitivos⁸.

En cuanto a las características motoras el 70% de los pacientes presenta debilidad de las extremidades la cual es típicamente asimétrica y distal de inicio. El 25% de los pacientes presentan síntomas bulbares los cuales se manifiestan con dificultad para hablar, masticar y deglutir, un porcentaje menor al 10% presenta inicio respiratorio y menos del 1% con fasciculaciones difusas. Los movimientos extraoculares están conservados hasta estadios tardíos de la enfermedad. La naturaleza progresiva de los síntomas es un componente crítico para el diagnóstico, estos inician de forma insidiosa en la región afectada y progresa hacia otros segmentos.

Los síntomas de la ELA están divididos en aquellos atribuibles a la afectación de la NMS o NMI y pueden ser clasificados por segmentos (craneobulbar, cervical,

torácico y lumbosacro). La debilidad por NMS es causada por una baja en la inhibición en los tractos corticobulbar y corticoespinal, esto genera aumento del tono, espasticidad, lentitud del movimiento, aumento de los reflejos de estiramiento muscular y la presencia de reflejos patológicos (mentoniano, Babinski). La debilidad por NMI es causada por el daño en las células de las astas anteriores de la médula o sus axones, lo que resulta en debilidad motora pura, hiporreflexia, atrofia muscular, fasciculaciones y calambres. En el segmento bulbar los signos y síntomas se manifiestan como disartria y disfagia, en ocasiones debilidad facial; los datos de NMS generan disartria espástica, la cual se caracteriza por habla sostenida y lenta; adicionalmente otros datos incluyen laringoespasma, mordedura de lengua y/o carrillos de forma involuntaria. Los síntomas de NMI crean disartria flácida caracterizada por debilidad lingual, facial y palatina, además de habla nasal. Otros Síntomas asociados son la sialorrea y dificultad para controlar secreciones. Los reflejos patológicos encontrados en el segmento bulbar son el mentoniano, palmo mentoniano y reflejos faciales atávicos. Los calambres pueden ocurrir en miembros, región torácica y cuello. La insuficiencia respiratoria se debe a disfunción de NMI en diafragma y músculos respiratorios accesorios, resultando en ortopnea, respiración paradójica y reducción del volumen vocal⁹.

Las alteraciones emocionales son manifestadas por el efecto pseudobulbar, este es un trastorno de la expresión de emociones causada por disrupción de las vías corticopontocerebelosas¹⁰. El paciente presenta llanto o risa que no está bajo el control voluntario y está fuera de proporción, también bostezo excesivo está incluido como parte del síndrome.

En cuanto a las alteraciones cognitivas se ha encontrado relación en el 5 a 15% de los pacientes que presentan ELA padecen demencia frontotemporal¹¹.

Diagnóstico.

Hasta la fecha no existe alguna prueba diagnóstica como estándar de oro disponible para ELA. Este está basado en la combinación de historia clínica, examen neurológico y estudios de neurofisiología, así como la exclusión de otras causas posibles¹¹.

Los criterios revisados de El Escorial y Awaji son utilizados como criterios diagnósticos para ELA. Es importante mencionar que esta clasificación no mide la severidad de la enfermedad, para establecer el estadio clínico se ha propuesto el sistema King, el cual clasifica a la ELA en estadio 1, inicio de los síntomas en un solo segmento; estadio 2A; diagnóstico, estadio 2B involucro en un segundo segmento; estadio 3; involucro en un tercer segmento; estadio 4A necesidad de gastrostomía y estadio 4B necesidad de ventilación mecánica no invasiva¹².

Otro sistema de estadificación es el de Milano – Torino, este sistema de estadificación inicia con el estadio con los síntomas, pero, sin pérdida de la independencia, abarca del estadio 1 al 4 en el cual hay pérdida de la independencia, este sistema deriva de LA Escala Revisada de puntaje funcional para ELA; la cual abarca dominios como la deglución, caminar/cuidado propio, comunicación y respiración; el estadio 5 representa la muerte. Estos sistemas generalmente son utilizados en ensayos clínicos¹².

Electrodiagnóstico en ELA

El proceso del diagnóstico clínico de la ELA se realiza con base en tres principios: síntomas que representan un impedimento funcional en algún segmento del cuerpo; la presencia de síntomas de NMS y de NMI en uno o más segmentos anatómicos; y la progresión del impedimento funcional. Sin la presencia de estos marcadores diagnósticos el diagnóstico se pone en duda¹³. Adicionalmente se deben descartar otros trastornos que puedan mimetizar a la ELA, mediante estudios que incluyen análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), sanguíneos y neuroimagen.

Los estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) y electromiografía (EMG) con aguja han sido considerados esenciales para la investigación y diagnóstico en el proceso para excluir trastornos mimetizadores como neuropatías motoras y también confirma la pérdida de unidades motoras¹³, lo cual es típico de la ELA.

El estandarte para la definición de las regiones anatómicas está bien establecido en los criterios originales de EL Escorial; posteriormente replicado en los criterios revisados de EL Escorial y criterios de Awaji; ambos incluyendo 4 segmentos: bulbar, cervical, torácico y lumbosacro. (Figura 1)

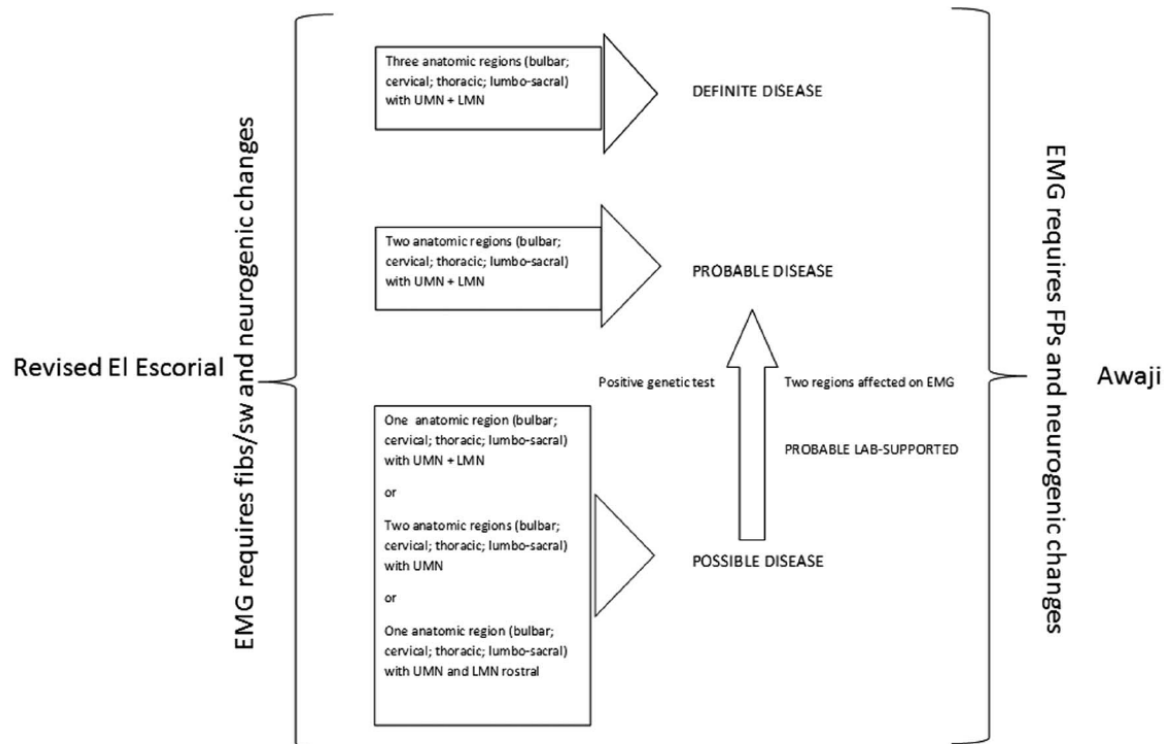


Figura 1. Criterios revisados El Escorial y Awaji

El problema para definir los signos de NMS y NMI son más complicados y requieren de la contribución de EMG para detectar signos de NMI en músculos que se presumen fuertes o sanos. La clínica de NMS no siempre está consensuada entre todos los neurólogos, para algunos es suficiente observar hiperreflexia en una extremidad con atrofia para confirmar los signos de NMS, sin embargo, esto suele tener una variabilidad interobservador elevada. En los pacientes con ausencia de signos de NMS, pero con NMI en dos o más segmentos puede ser diagnosticada la atrofia muscular progresiva, la cual es parte del espectro de la ELA¹³.

Durante largo tiempo la EMG, se ha utilizado como parte del protocolo diagnóstico de la ELA debido a la necesidad de identificar cambios típicos de disfunción de la NMI en músculos normales a la exploración neurológica, sumando

de esta manera segmentos anatómicos. En la aceleración diagnóstico de este proceso además es útil para excluir trastornos mimetizadores como miastenia gravis de inicio bulbar, miopatías inflamatorias y neuropatías motoras con bloqueo de la conducción¹³.

Los estudios de VCN son esenciales en la investigación de los pacientes con ELA, especialmente en aquellos con síntomas de NMI en los músculos distales y en los pacientes que presentan datos clínicos atípicos como dolor o síntomas sensitivos. Adicionalmente dentro de los VCN los estudios de conducción motora (CM) nos permiten descartar enfermedades de carácter desmielinizante con bloqueos de la conducción, mientras que los estudios de conducción sensitiva (CS), nos deben apoyar a excluir otras enfermedades que se parecen como la enfermedad de Kennedy; ya que la presencia de alteraciones en CM y CS de esta índole son datos de banderas rojas para el diagnóstico de ELA. La frecuencia de la onda F (OF) disminuye en paralelo con la pérdida de NMI; pero un menor número de OF en músculos con adecuado volumen debe suponer de probables bloqueos de la conducción a nivel proximal¹³.

Previo a los criterios de Awaji, un músculo anormal para la sospecha de ELA era definido como aquel con presencia de signos de denervación activa (fibrilaciones, ondas agudas y fasciculaciones), asociado a cambios neurogénicos crónicos (unidades motoras de gran amplitud, duración incrementada y tasa de disparo aumentada. Esto fue propuesto por Lambert y persistió por un largo periodo de tiempo¹³. Sin embargo, las fibrilaciones no tan frecuentes en los músculos proximales, nervios con inervación craneal y músculos con fuerza preservada,

siendo degradadas como signo potencial en el diagnóstico de ELA previo a la aparición de los criterios de Awaji. Los criterios de Awaji recomiendan que los potenciales de fasciculación (PF) y deben tener el mismo significado que los potenciales de fibrilación (PFB y ondas agudas positivas (OAP). Por lo tanto, estos criterios dan un paso adelante a los previamente establecidos por Lambert y deben ser aceptados como parte del algoritmo para demostrar disfunción de la NMI en más regiones anatómicas.

Medidas neurofisiológicas en la ELA

Durante mucho tiempo se ha buscado la forma de recrear una serie de marcadores para determinar la progresión de la enfermedad en la ELA, esto mediante la formulación de ciertos parámetros electromiográficos y de VCN que puedan medirse a lo largo del tiempo y correlacionarse con cambios en la progresión o asociarse a diversas escalas de supervivencia o clasificación de estadios de la enfermedad en el contexto del paciente con ELA. Entre estos los más importantes descritos son: Índice neurofisiológico, Estimación del número la Unidad Motora (MUNE) y sus variaciones, amplitud de los potenciales evocados motores, tiempo de conducción central motor, entre otros¹⁴.

Índice Neurofisiológico

El Índice neurofisiológico (IN) consiste en la derivación matemática de tres medidas neurofisiológicas estandarizadas en las VCN, debido a que es un estudio rutinario en el laboratorio de neurofisiológica clínica, no se requiere de algún otro equipo especial para su cálculo y es una estimación que se puede obtener en

cualquier centro. El IN es derivado del potencial de acción muscular compuesta (PAMC), la latencia distal motora (LDM) y la frecuencia de la onda F (OF) del nervio cubital y se establece mediante la siguientes formula (Figura 2) ¹⁴.

$$(\text{CMAP amplitude/DML}) \times \text{F frequency \%} = \text{NI}$$

Figura 2. Fórmula para el cálculo del índice neurofisiológico.

En un estudio de 137 manos de paciente con ELA¹⁵, se encontró una correlación con significativa positiva entre la fuerza del abductor digiti minimi (ADM) y el número de parámetros neurofisiológicos, particularmente el PAMC y la frecuencia de la OF, adicionalmente se encontró una correlación negativa entre LDM, con esos datos estableció la formula usada para el cálculo de este índice.

La sensibilidad del IN como medida de cambio en la ELA sugiere que puede ser un indicador fiable de progresión en estudios clínicos y abrir la puerta de nuevas terapias para la enfermedad o escalas pronósticas. Se han realizado diversos estudios que avalan la fiabilidad del NI, uno de ellos descrito por Carvalho¹⁶, en donde describe a 26 sujetos sanos a los cuales se les realizo la determinación del NI dos veces en el mismo día, se estudió la máxima contracción isométrica voluntaria (MCIV) del abductor digiti minimi (ADM) y se comparó con el NI, las variancias entre los datos obtenidos en las dos sesiones fueron idénticos, indicando una baja variabilidad intrínseca en este experimento metodológico. Otro estudio que enrolo a 32 pacientes con ELA¹⁷ en donde se realizó dos evaluaciones con VCN a 64 manos para determinación del IN y MCIV del ADM con un mes de diferencia, el estudio mostro concordancia en las dos evaluaciones (Figura 3).

Reliability n=64

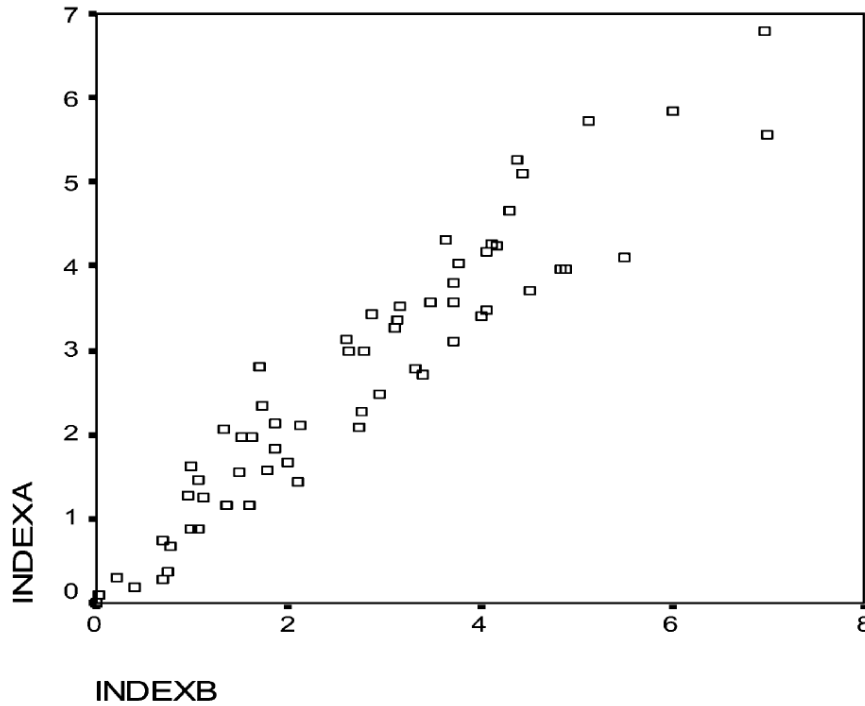


Figura 3. Determinación del IN y MCIV del ADM en dos evaluaciones.

En otro estudio de Carvalho¹⁷ en donde se evalúa la sensibilidad del NI en relación con otras variables como la VCN, MCIV del ADM y el ALS-FRS y capacidad vital forzada (CVF), se dividió la muestra en dos grupos uno con rápida progresión y otro con lenta progresión, definido por cambios en la clínica dentro de seis meses y un año respectivamente. El estudio mostro que el NI es un marcador sensible al cambio en los pacientes con ELA (Figura 4 y 5).

NEUROPHYSIOLOGICAL INDEX

9 ALS patients - slow progression

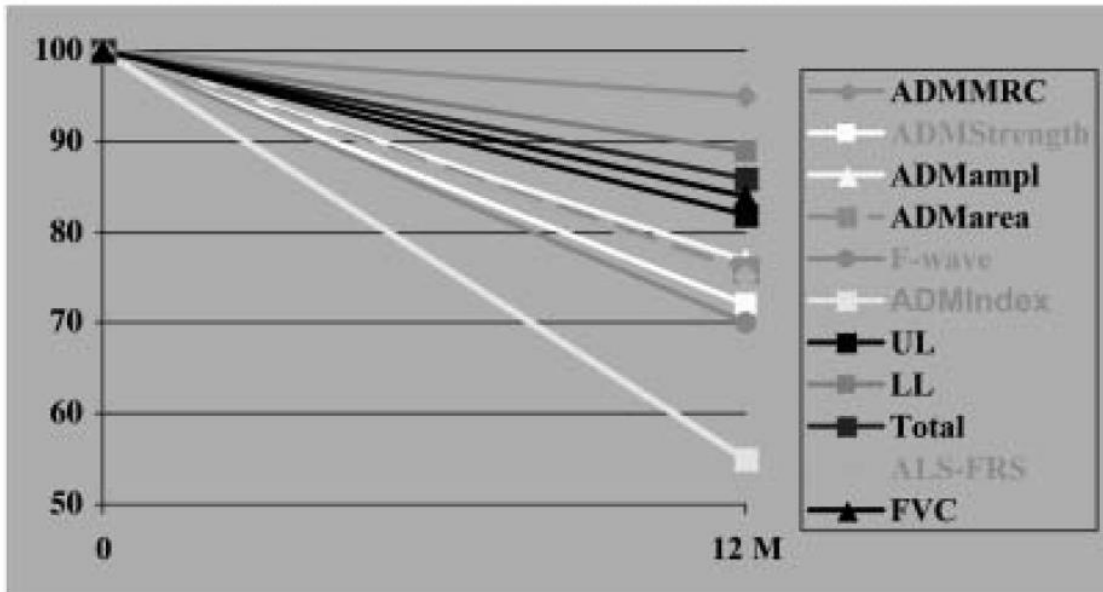


Figura 4. IN en 9 pacientes con ELA de lenta progresión.

NEUROPHYSIOLOGICAL INDEX

9 ALS patients - rapid progression

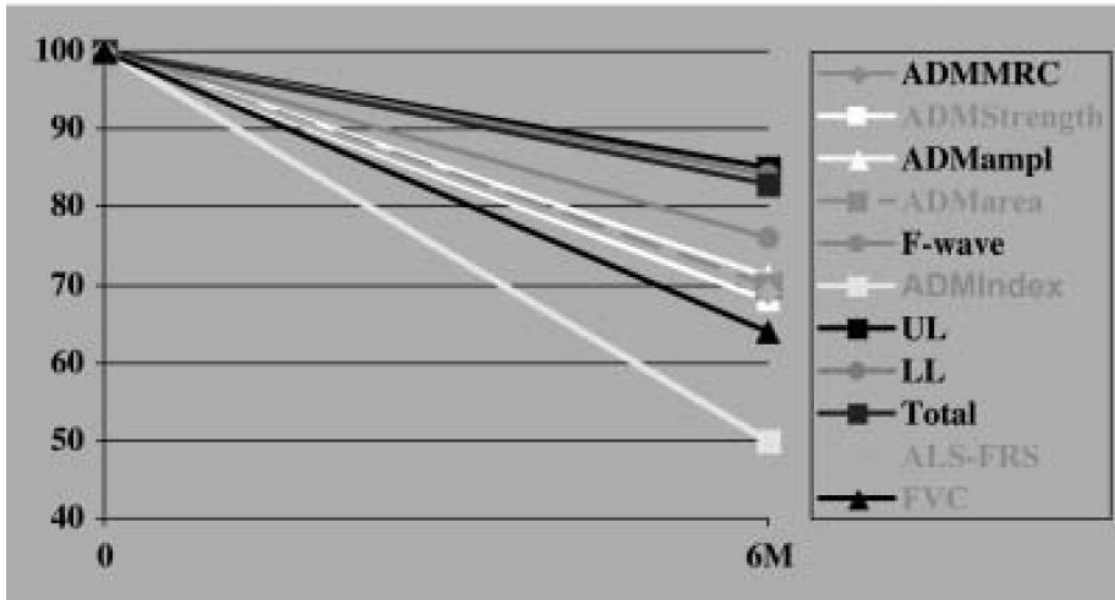


Figura 5. IN en 9 pacientes con ELA de rápida progresión.

Diagnósticos diferenciales

En adición a la evaluación electro diagnóstica y neuroimagen, existen pocas pruebas que se requieran para excluir otros trastornos que puedan mimetizar una ELA y estos solo se piden en ciertos escenarios. En el caso de que el paciente presente datos sugestivos de enfermedad de NMI se deben descartar otros síndromes como: fasciculaciones benignas, miopatía por cuerpos de inclusión, neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, amiotrofia neurálgica, enfermedad de Hirayama, enfermedad de Kennedy, variante motora de Charcot-Marie-Tooth y síndrome post polio¹⁸. En contexto de miopatía se puede excluir con la presencia de fasciculaciones y un patrón de debilidad distal asimétrico, la creatina

kinasa elevada (en ELA menor a 1000) y ausencia patrón miopático en la EMG. Para sospechar en ELA las VCN deben mostrar respeto de los nervios motores, afectación en estos puede hacer suponer de otros procesos como vasculitis, enfermedad de Kennedy o polineuropatía familiar amiloidótica¹⁸. La presencia de hallazgos desmielinizantes en las VCN debe de hacer sospechar en Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (PCID)¹⁹.

En el caso de que presente síntomas y signos clínicos de enfermedad de NMS se debe pensar en: mieloneuropatías nutricionales, paraparesia espástica hereditaria, adrenomieloneuropatía, enfermedad de Tay – Sachs de inicio tardío, enfermedad por poliglucosanos, mielopatía por virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y esclerosis múltiple²⁰.

Si el cuadro clínico presenta signos y síntomas mezclados sospechar en radiculomielopatía cervical como enfermedad más frecuente²⁰.

Biomarcadores para ELA

Actualmente no hay biomarcadores específicos para diagnosticar o seguir la progresión de la ELA, los que han mostrado cierta evidencia incluyen marcadores de neurofilamento de cadenas ligeras, marcadores neurofisiológicos (NI, estimación de la unidad motora) y técnicas por imagen (resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones). Se han creado diversos biomarcadores para ciertas formas familiares de ELA, incluyendo niveles de superóxido dismutasa 1 (SOD1) en LCR²¹.

Patología

El nombre de ELA es reflejo de las características patológicas originales descritas por Charcot. Además de la atrofia muscular (amiotrofia) secundaria a denervación, el noto el endurecimiento (esclerosis) de las porciones laterales de la medula espinal, correspondientes a los tractos corticoespinales. En la microscopia de la corteza motora y astas anteriores medulares se revelo la perdida de neuronas motoras y signos de neuroinflamación, describiendo los hallazgos clásicos que incluyen a los cuerpos de Bunina, las cuales son pequeñas inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas²².

Genética

La ELA comúnmente es una enfermedad esporádica, sin antecedente familiar en el 90%, el 10% forma parte de la ELA familiar, la cual es típicamente dominante. En 1993 las mutaciones en SOD1 fueron identificadas como la primera causa genética de ELA familiar, estas constituyen el 20% de la ELA familiar, se cree que esta mutación ocasiona un daño oxidativo llevando a la haploinsuficiencia²³. Otro de los genes asociados a formas familiares, es la mutación de TARDBP, este relacionado en el procesamiento de ARN. Mutaciones en el FUS es una causa menos frecuente (<5%)²⁴.

Uno de los hallazgos más relevantes de la pasada década fue el descubrimiento de la mutación en el gen C9orf72, este se ubica en el locus del cromosoma 9 y fue identificado en el estudio de genoma realizado en Finlandia²⁵, el cual está asociado a formas de demencia frontotemporal.

Tratamiento

Actualmente no hay cura para la ELA, existen ciertas terapias modificadoras de la enfermedad (TME) limitadas. Dentro de estas se encuentra el Riluzole, un inhibidor de la transmisión glutamatérgica neuronal fue aprobado en 1995 posterior a demostrarse un incremento en 12% de la supervivencia en 1 año en sujetos tratados con 50mg dos veces al día contra placebo. En otros estudios ha demostrado un modesto incremento en la supervivencia con promedio de 3 meses. Edaravone, es un fármaco intravenoso con que actúa reduciendo el estrés oxidativo en el contexto de cualquier daño celular, fue aprobado en 2017 basado en un estudio Japonés en pacientes con ELA, en esta población se observó una reducción del 33% en la escala funcional ALSFR-R a los 6 meses²⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la cartera de diagnósticos y servicios que se realizan en un laboratorio de Neurofisiología clínica, uno de los diagnósticos más retadores para el clínico es el del espectro de las enfermedades de la neurona motora, en su mayoría por la cantidad de regiones que se deben evaluar en un solo paciente, esto a la vez es devastador para el paciente, ya que una vez integrado el diagnóstico la esperanza de vida no es favorecedora, en especial en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) una de las formas más comunes de presentación dentro del espectro de la enfermedad de neurona motora, la cual abarca signos y síntomas de neurona motora superior e inferior.

Son pocas las herramientas con las que cuenta el clínico para intentar de establecer un pronóstico a largo plazo de la enfermedad, de los más utilizados esta la escala de funcionalidad de la esclerosis lateral amiotrófica revisada, en la cual se emplean 12 apartados que evalúan de forma cualitativa la presencia de ciertos signos y síntomas característicos de la enfermedad y que permiten de forma fácil establecer el pronóstico de supervivencia del paciente con diagnóstico de ELA a los 9 meses. Sin embargo hasta la fecha no se cuentan con estudios de neurofisiología validados que hayan evaluado de forma certera de acuerdo con sus resultados por velocidad de conducción nerviosa o electromiografía la supervivencia del paciente con ELA a corto, mediano o largo plazo. Existen ciertas formulas como la del índice neurofisiológico el cual es un cálculo de ciertos valores de la VCN que permiten obtener un número que puede ser empleado para evaluar la progresión electrofisiológica del paciente con ELA a lo largo de la historia natural de su

enfermedad, esto permite tener una estimación sobre si hay o no progresión de forma sutil que de otra manera no sería fácilmente identificable por métodos clínicos en cortos periodos de tiempo, lo cual es vital para poder ver el comportamiento de la enfermedad.

En nuestro presente estudio pretendemos obtener la asociación entre el índice neurofisiológico y la funcionalidad mediante la escala previamente comentada en adultos con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad de México, México, y de esta manera evaluar si el índice neurofisiológico puede ser usado con motivos de establecer un pronóstico de sobrevida.

JUSTIFICACIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad poco frecuente dentro de la neurología, sin embargo, es una de las que mayor discapacidad deja a los pacientes, lo cuales al momento del diagnóstico tienen una sobrevida de 3 a 5 años.

Al ser una enfermedad de la cual se sabe poco acerca de su etiología ya que se presume influyen factores genéticos y ambientales, es de suma importancia enfocarnos a herramientas diagnósticas que nos permitan detectarla de forma temprana o etapas iniciales de la enfermedad, así como idear marcadores clínicos y bioquímicos que nos permitan realizar una evaluación de los cambios de la enfermedad a través de su desarrollo y de esta manera identificar a aquellos pacientes que están en potencial riesgo de mortalidad por una rápida progresión de la enfermedad y de esta manera optar por recurrir a las pocas terapias que de acuerdo a estudios han demostrada modesta mejoría en la supervivencia de la enfermedad.

Actualmente uno de los mejores parámetros clínicos que tenemos para hacer el diagnóstico de la enfermedad son los estudios de neurofisiología, los cuales incluyen las velocidades de conducción nerviosa y electromiografía de la cual pocos estudios han desarrollado marcadores neurofisiológicos que nos pueden apoyar valorar la progresión de la enfermedad y correlacionarla con otros parámetros o escalas clínicas que determinan sobrevida y funcionalidad, de esta manera nuestro estudio busca demostrar la utilidad de estos índices neurofisiológicos en el impacto en la supervivencia de la enfermedad en nuestro centro médico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿El índice neurofisiológico del nervio cubital se asocia con la funcionalidad según puntaje de escala ALSFRS-R en adultos con esclerosis lateral amiotrófica?

HIPÓTESIS

- Hipótesis general: El índice neurofisiológico del nervio cubital será mayor conforme aumente funcionalidad según puntuación de escala ALSFRS-R en adultos con esclerosis lateral amiotrófica.
- Hipótesis nula: El índice neurofisiológico del nervio cubital será igual conforme aumente funcionalidad según puntuación de escala ALSFRS-R en adultos con esclerosis lateral amiotrófica.
- Hipótesis alterna: El índice neurofisiológico del nervio cubital será menor conforme aumente funcionalidad según puntuación de escala ALSFRS-R en adultos con esclerosis lateral amiotrófica.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si existe asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar edad y distribución por género en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.
2. Determinar lateralidad más afectada y media de índice neurofisiológico del nervio cubital en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.
3. Determinar la funcionalidad según puntaje de escala ALSFRS-R y supervivencia en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.

PACIENTES Y MÉTODOS

- **Diseño:** Transversal analítico, retrospectivo
- **Universo:** Sujetos adscritos al servicio de neurofisiología y neurología del Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades Siglo XXI.
- **Sede:** Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades Siglo XXI. Ciudad de México, México.
- **Muestra:** Sujetos con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica asistentes a la consulta externa de neurología y servicio de electromiografía de Neurofisiología clínica del Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades Siglo XXI. Ciudad de México, México.
- **Tipo de muestreo:** Consecutivo no aleatorizado.
- **Periodo de recolección:** Enero 2020 – Junio 2022.

INFRAESTRUCTURA:

- Una sala con equipo de electromiografía Marca Nicolet Viking IV para la realización de estudios de conducción nerviosa.
- Un consultorio de neurología para atención de paciente con enfermedades de nervio y músculo con atención de consulta externa en turno matutino

RECURSOS HUMANOS:

- Como director de tesis a al Jefe de Servicio de Neurofisiología clínica CMN HES Siglo XXI, Subespecialista en Neurofisiología clínica, alta especialidad en medicina del sueño y especialista en Neurología clínica con

adiestramiento en adultos. Asesor básico responsable principal de planteamiento, desarrollo, redacción, supervisión y difusión de la tesis en curso.

- Como investigador externo a una Maestra en Ciencias Médicas, Médico Cirujano y Partero. Como responsable de la supervisión de la realización de base de datos, análisis estadístico, escritura e interpretación de resultados.
- Como estudiante de posgrado a obtener grado de subespecialista en neurología, un Residente 2° año de Neurofisiología, Médico Cirujano y Partero. Como alumno responsable de planteamiento, recolección de muestra, redacción y defensa de la tesis en curso.

RECURSOS ECONÓMICOS:

- No requiere financiamiento externo, ni supone un gasto extra al Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS MATERIALES:

- Una computadora de escritorio con acceso al expediente clínico electrónico (ECE) del IMSS Ciudad de México.
- Una laptop con los siguientes programas instalados: Microsoft Word, Excel y PowerPoint, EpilInfo 7 y SPSS v24.
- Equipo de electromiografía Viking IV.
- Una multifuncional
- Equipo de exploración neurológica (Carta de Rosenbaum, martillo de reflejos, abatelenguas, oftalmoscopio, estenopeico y diapasón)

DISEÑO DEL ESTUDIO

1. Se comenzará por revisión de expedientes en plataforma de Expediente Clínico Electrónico (ECE) en computadora de consultorio del servicio de Neurología clínica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México.
2. Se realizará una búsqueda de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica en el periodo de tiempo 3 años (2020, 2021 y 2022)
3. Se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión en cada caso.
4. Una vez que los sujetos de estudio se apeguen a criterios de inclusión/exclusión, se realizará recopilación de puntaje Escala de funcionalidad (ALSFRS-R) y cálculo de índice neurofisiológico, según valores de electromiografía de nervio cubital con lateralidad con mayor afección.
5. Se realizará recolección de edad, género y lateralidad en formato de recolección (Ver Anexo 1).
6. Se realizará base de datos en Microsoft Excel de las variables recolectadas.
7. Se realizará análisis estadístico descriptivo e inferencial en programa IBM SPSS v24.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterio de inclusión:**
 1. Sujetos con el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica.
 2. Tener una edad ≥ 18 años.
 3. Contar con estudio de velocidades de conducción y electromiografía en Expediente Clínico electrónico

- **Criterios de exclusión:**
 1. Enfermedad aguda o agudización de comórbido (<14 días a la realización del estudio)
 2. Sujetos incapaces de contestar encuestas

- **Criterios de eliminación:**
 1. Pacientes con datos incompletos

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADÍSTICO

- **Tamaño y cálculo de la muestra:** para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el paquete estadístico Epi Info 7, que emplea la fórmula de Leslie Kish para diseño transversal. Se aplicó corrección para población finita, ajustado al número de sujetos (n=36) con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica asistentes a la consulta externa de neurología y servicio de electromiografía de Neurofisiología clínica del Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades Siglo XXI. Ciudad de México, México.

$$n = \frac{Z^2 p q}{e^2} \qquad n = \frac{1.96^2 \times 0.01 \times 0.99}{0.05^2} = 15.2$$

$$n = \frac{n0}{1 + \frac{(n0 - 1)}{N}} \qquad n = \frac{n0}{1 + \frac{(n0 - 1)}{N}} = 14.2$$

Donde:

$$p= 0.01 \quad q= 0.99 \quad e= 5\% \quad Z= 1.96$$

Con un 15-20% de pérdidas se estima una muestra de 30 sujetos con Esclerosis Lateral Amiotrófica.

ANALISIS ESTADISTICO

- Se emplearán los programas estadísticos Microsoft Excel, Epiinfo7 y SPSS V24 para la elaboración de base de datos, cálculo de muestra y análisis de datos, respectivamente.
- Para el análisis de datos se empleará estadística descriptiva a base de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (desviación estándar y varianza) e inferencial según distribución de los datos, para la comparación de variables cuantitativas se empleará ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis para distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. Para variables cualitativas se empleará prueba X² con corrección de Yates.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Funcionalidad:

- **Definición conceptual:** Conjunto de características que hacen que algo sea práctico y utilitario, siendo entendido como la capacidad de una persona en el caso de la medicina para llevar a cabo una determinada tarea.
- **Definición operativa:** El estado de funcionalidad se obtendrá de acuerdo con la escala de funcionalidad ALSFRS-R, la cual está compuesta de 12 ítems los cuales que se puntúan del 0 al 4 y serán sujetos a sumatoria para obtener el puntaje final. De esta manera se obtiene un puntaje el cual permite correlacionar con la sobrevivida a los 9 meses.
- **Clasificación de la variable:**
 - Independiente
 - Cualitativa
- **Indicador:**
 - 0-48 puntos

VAROABLE DEPENDIENTE:

- **Índice neurofisiológico:**
- **Definición conceptual:** Consiste en una derivación matemática estandarizada de medidas neurofisiológicas las cuales derivan del potencial de acción muscular compuesto, la latencia distal y frecuencia de la onda F

del nervio cubital con registro en el músculo abductor digiti minimi. Representa los aspectos de los efectos de la denervación y reinervación de la degeneración de la parte terminal de los axones motores y su excitabilidad en las astas anteriores medulares.

- **Definición operativa:** Se obtendrá mediante la realización de velocidad de conducción nerviosa del nervio cubital con registro en el músculo abductor digiti minimi, mediante el resultado de la división del CMAP/LD x frecuencia de la onda F.
- **Clasificación de la variable:**
 - Dependiente
 - Cuantitativa
- **Indicador:**
 - 0-2.4

VARIABLES INTERVINIENTES

Edad:

- **Definición conceptual:** Es la cantidad de años de vida del individuo a partir de su nacimiento.
- **Definición operativa:** Se dividirá la edad en decenios a partir de los 60 años hasta los 99 años.
- **Clasificación de la variable:**
 - Cuantitativa
 - Razón
- **Indicador:**

- Años

Género:

- **Definición conceptual:** se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como masculino o femenino.
- **Definición operativa:** se clasificará en género femenino y masculino de acuerdo con la identidad del paciente.
- **Clasificación de la variable:**
 - Cualitativa
 - Nominal
 - Dicotómica
- **Indicador:**
 - Femenino
 - Masculino

Lateralidad:

- **Definición conceptual:** es la preferencia que muestran la mayoría de los seres humanos por un lado de su propio cuerpo.
- **Definición operativa:** se seleccionarán los valores para determinar el índice neurofisiológico de acuerdo a la lateralidad mayormente afectada en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica.
- **Clasificación de la variable:**

- Cualitativa
- Nominal
- Dicotómica
- **Indicador:**
 - Izquierda
 - Derecha

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Escala	Indicador	Estadística
Escala de funcionalidad (ALSFRS-R)	Variable independiente Cualitativa	Ordinal de puntaje	0-48 puntos	Promedio, desviación estándar, t de Student
Índice neurofisiológico	Variable dependiente Cuantitativa	Razón Continua	0-100	Promedio, desviación estándar, t de Student
Edad	V. interviniente Cuantitativa	Razón Discreta	Años	Promedio, desviación estándar, t de Student
Género	V. interviniente Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Porcentaje, χ^2

Lateralidad afectada	V. interviniente Cualitativa	Nominal Dicotómica	Derecho Izquierdo	Porcentaje, X ²
-------------------------	--	---------------------------	--------------------------	-----------------------------------

Abreviaturas: V= variable, %= porcentaje, X²= chi cuadrada.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto se apega a los siguientes consensos éticos internacionales: Informe de Belmont 1979, que establece los límites entre práctica e investigación, principios éticos básicos (Respeto, beneficencia y justicia) y aplicaciones (consentimiento informado, valoración de riesgo beneficio y selección de los sujetos), al código de Nüremberg de 1947 (consentimiento informado y autonomía) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, según los lineamientos de la 52ª Asamblea General celebrada en Edimburgo 2000, que define los principios éticos básicos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Según la normativa nacional, el protocolo se apega a la Ley general de salud en materia de investigación para la salud establecida en 1987, reformada en 2004, se apega a los artículos 14, 15, 16, 17 y 20 según las bases necesarias para desarrollar un protocolo de investigación, requerimiento según diseño, privacidad de sujeto de estudio, riesgos de la investigación y firma de consentimiento informado a cada sujeto de estudio, respectivamente. El presente proyecto se clasifica como sin Riesgo o Tipo I, según artículo 17, debido a que comprende de revisión de expedientes clínicos del sistema electrónico y en ningún momento se tendrá contacto con el paciente, por lo que su identidad se mantendrá en el anonimato, otorgando un número de folio para poder identificarlo y así cumplir con los criterios de confidencialidad.

Al igual que a la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en nuestro país con apego a los artículos 6, 7, 8, 10 y 11 de acuerdo con la presentación y

autorización de proyectos de investigación, seguimiento de la investigación e informes técnico-descriptivos, instituciones a realizar la investigación, investigador principal y seguridad física y jurídica del sujeto de investigación, respectivamente

Los datos recopilados en la presente investigación serán de carácter confidencial, con apego a Ley federal de protección de datos personales establecida en 2010, de acuerdo con el Capítulo II Artículo 7, 8, y 11, obtención lícita, con consentimiento, pertinencia y fiabilidad de los datos obtenidos, respectivamente.

La información recabada por parte del protocolo de investigación se manejará de manera confidencial, la base de datos quedará a resguardo del investigador principal y se asegurará el anonimato de cada uno de los participantes.

El protocolo cuenta con aprobación por comité de bioética local con registro R-2022-3601-232 (Ver Anexo 2) y carta de dispensa de consentimiento informado (Ver Anexo 3).

Las contribuciones de los participantes solamente serán mediante la recopilación de datos obtenidos de sus estudios de conducción nerviosa y electromiografía los cuales deben tener para el diagnóstico de su enfermedad, así como las escalas de funcionalidad se obtendrán del interrogatorio realizado en la consulta externa de neurología clínica, por lo que no serán sometidos a ningún tipo de interrogatorio o procedimiento diagnóstico adicional. El presente estudio no implica algún riesgo para la salud del paciente. De forma directa la participación de los sujetos de investigación no estará sujeta a algún beneficio, sino que el mayor beneficio será en el aspecto científico y para la sociedad en general ya que con los resultados obtenidos se pueda realizar de forma rutinaria la obtención del índice

neurofisiológico el cual permitirá correlacionarse con las escalas de funcionalidad y así poder contar con mayores herramientas que permitan estimar la supervivencia de la enfermedad con lo cual se pueda optar por medidas tempranas de cuidados paliativos o inicios tempranos de tratamiento médico especializado en un futuro.

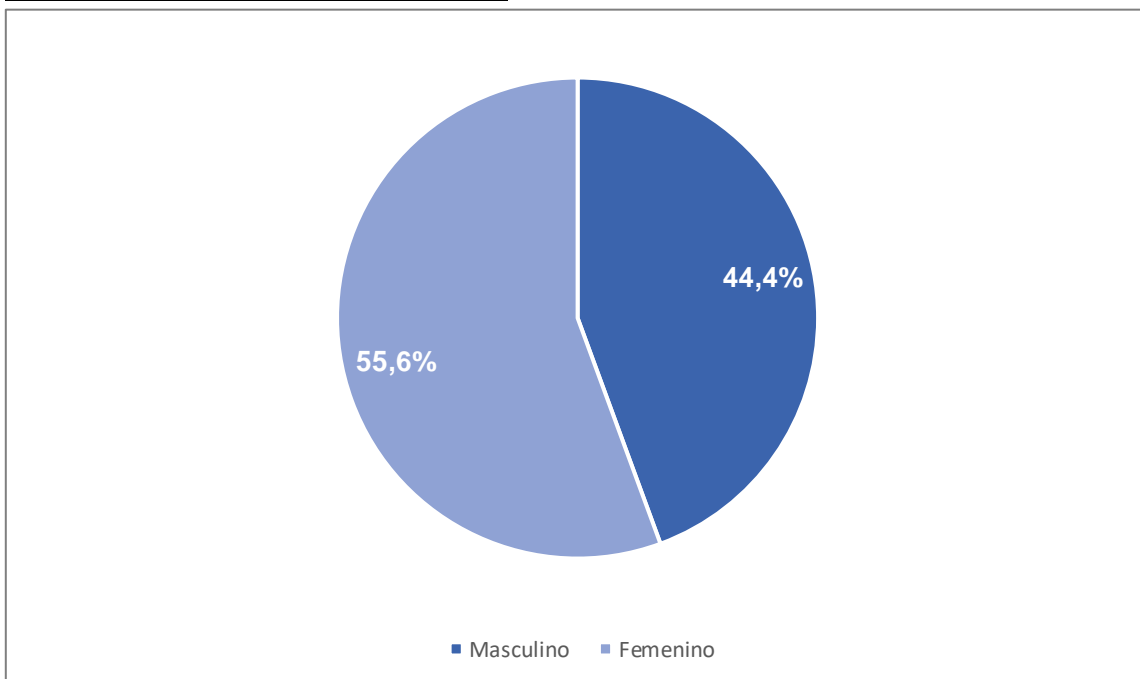
RESULTADOS

Se estudiaron un total de 21 adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México, a los cuales se les realizó determinación, mediante electromiografía, del índice neurofisiológico del nervio cubital bilateral, se analizó el de mayor afección según lateralidad. De los cuales se eliminaron 3 sujetos, por no lograr registro en la persistencia de onda F, por lo que se incluyeron un total de 18 adultos con esclerosis lateral.

Descriptivo:

La edad promedio fue de 59.5 ± 11.9 años con un intervalo de 37 a 81 años. La distribución de género mostró predominio por el género femenino con 55.6% (n=10) (Ver Figura 6).

Figura 6. Distribución de género:



Calculado mediante proporciones

Mediante VCN del nervio cubital, se registró la amplitud PAMC, latencia de distal motora y la persistencia de onda F de manera bilateral, como se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales características según la VCN del nervio cubital con registro en ADM:

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Amplitud PAMC izquierdo	4.9	2.3	1.7	11.4
Amplitud PAMC derecho	3.9	2.3	0.1	7.7
Latencia distal motora izquierda	3.3	0.4	2.6	3.9
Latencia distal motora derecha	3.3	0.5	2.6	4.4
Persistencia Onda F izquierdo	65.0%	34.8%	10%	100%
Persistencia Onda F derecho	69.0%	31.1%	10%	100%

Calculado mediante medidas de tendencia central y dispersión. DE=Desviación estándar.

Con los valores previo, se calculó el índice neurofisiológico de manera bilateral, del cual se analizó la según la lateralidad más afectada. Así se obtuvo una media de 1.5 ± 0.7 con un intervalo de 0.3-3.1. La lateralidad más afectada fue derecha con 61.1% (n=11).

Tras emplear la Escala Revisada de Calificación Funcional para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS FRS-R), se obtuvo una media de 33.6 ± 7.8 puntos, con un intervalo de 19 a 43 puntos. Ninguno de los sujetos de estudio fue portador de sonda de gastrostomía, traqueostomía o usuario de ventilación mecánica invasiva.

Los rubros con mayor afectación fueron subir escalones, vestuario e higiene y caminar. Por el contrario, aquellos con menor afectación fueron la severidad de ortopnea e insuficiencia respiratoria. (Ver Tabla 2)

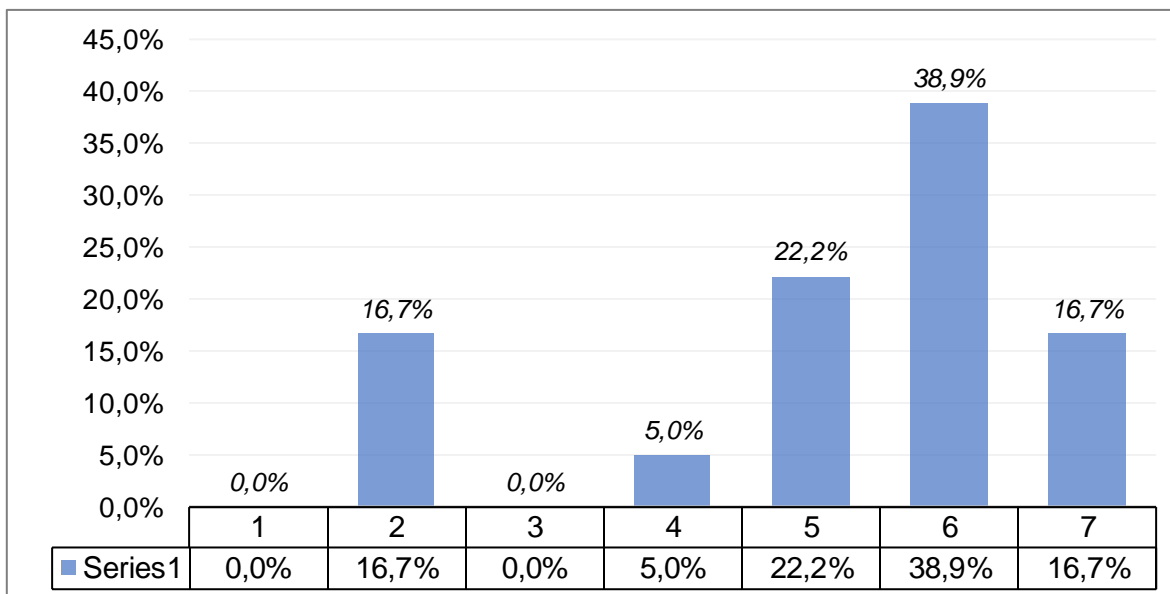
Tabla 2. Características de escala ALS FRS-R:

Variable	Media	DE	Min	Max
Habla	2.9	1.0	0	4
Salivación	3.2	1.0	1	4
Deglución	2.6	0.9	2	4
Escritura	2.7	0.9	1	4
Alimentación	2.6	1.0	0	4
Vestuario e higiene	2.2	0.8	1	4
Giro en cama	2.4	1.1	0	4
Caminar	2.3	0.9	1	4
Subir escaleras	1.6	1.3	0	4
Disnea	3.2	1.4	0	4
Ortopnea	3.7	0.4	3	4
Insuficiencia respiratoria	3.8	0.7	1	4

Calculado mediante medidas de tendencia central y dispersión. DE=Desviación estándar.

La supervivencia según puntaje de escala ALS FRS-R, mostró una distribución heterogénea. Así, la mayoría de la muestra osciló en un rango mayor al 70% de supervivencia a 9 meses tras valoración. De la misma manera, tan solo el 16.7% (n=3) estimó una supervivencia <40% (Ver Figura 2).

Figura 7. Supervivencia a 9 meses según escala ALS FRS-R:



Calculado mediante proporciones. 1=<25% (<15 puntos), 2=25-40% (16-20 puntos), 3=40-60% (21-25 puntos), 4=60-70% (26-30 puntos), 5=70-80% (31-35 puntos), 6=80-90% (36-40 puntos) y 7=>90% (≥41 puntos).

Inferencial:

No se observó asociación entre la media del índice neurofisiológico de lateralidad más afectada y puntaje de Escala Revisada de Calificación Funcional para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS FRS-R) ($p=0.3$). Del mismo modo, al categorizar puntaje según supervivencia a 9 meses, no se encontró diferencia estadística ($p=0.6$). sin embargo, se observó una tendencia hacia un menor IN con respecto a menor puntaje de escala ALS FRS-R, sin significancia estadística. (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Media de INF según supervivencia por escala ALS FRS-R:

Supervivencia	n=	Media INF	p
25-40%	3	1.3±0.7	0.6
60-70%	1	1.0±0.0	
70-80%	4	1.5±0.8	
80-90%	7	1.3±0.7	
>90%	3	2.1±0.9	

Calculado mediante ANOVA de una vía. INF=Índice neurofisiológico. <25%=<15 puntos, 25-40%=16-20 puntos, 40-60%=21-25 puntos, 60-70%=26-30 puntos, 70-80%=31-35 puntos, 80-90%=36-40 puntos y >90%=≥41 puntos).

Finalmente, no se encontró diferencia entre lateralidad afectada y media de índice neurofisiológico (p=0.7), ni por género (p=0.5) o edad (p=0.8).

DISCUSIÓN

El presente proyecto es el único a nivel nacional que estudia la asociación entre el índice neurofisiológico y la funcionalidad mediante la escala ALSFR – R en sujetos con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica. En nuestro centro la mayor frecuencia del espectro de la enfermedad de neurona motora esta representada por la ELA, por lo que no se decidió incluir a pacientes con otros fenotipos clínicos.

A pesar de que no se logró comprobar la hipótesis de trabajo del estudio, se demostró que existe una tendencia relacionada a que a menores puntajes en el IN se corresponden con un menor puntaje de la escala ALS FRS – R. Debido a lo anterior llegamos a la acertada conclusión de que se debe expandir la muestra para llegar a una significancia estadística.

CONCLUSIONES

No se observó asociación entre la media del índice neurofisiológico de lateralidad más afectada entre puntaje y supervivencia según Escala Revisada de Calificación Funcional para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS FRS-R).

Sin embargo, se observó una tendencia de un menor INF con respecto a menor puntaje de escala ALS FRS-R, sin significancia estadística.

La muestra mostró una distribución heterogénea de puntaje según escala ALS FRS-R con curtosis hacia la derecha, además de una muestra pequeña, por lo que se sugiere ampliar la muestra para lograr concretar una diferencia estadística.

REFERENCIAS

1. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment, and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9(11):617–628. doi:10.1038/nrneurol.2013.203.
2. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013;41(2):118–130. doi:10.1159/000351153.
3. 1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377(2):162-172. doi: 10.1056/NEJMra1603471.
4. Mehta P, Kaye W, Raymond J, et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(7):216-218. doi: 10.15585/mmwr.mm6707a3.
5. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-130. doi: 10.1159/000351153.
6. Hulisz D, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Disease State Overview. *Am J Manag Care*. 2018;24: S320-S326
7. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol* 2006;253(12):1642–1643. doi:10.1007/s00415-006-0195-y.
8. Al-Chalabi A, Fang F, HanbyMF, et al. An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(12):1324–1326. doi:10.1136/jnnp.2010.207464.

9. Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2019;155(2):401–408. doi: 10.1016/j.chest. 2018.06.035.
10. Lapchak PA. Neuronal dysregulation in stroke-associated pseudobulbar affect (PBA): diagnostic scales and current treatment options. *J Neurol Neurophysiol* 2015;6(5):323. doi:10.4172/ 2155-9562.1000323.
11. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration* 2017;18(3–4):153–174. doi:10.1080/21678421.2016.1267768.
12. Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, et al. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration* 2017;18(3–4):227–232. doi:10.1080/ 21678421.2016.1265565.
13. Lambert EH, Mulder DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clinic* 1957; 32:441–446. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2005; 6: 17–28
14. De Carvalho M, Lopes A, Scotto M, Swash M. Reproducibility of neurophysiological and myometric measurement in the ulnar nerve abductor digiti minimi system. *Muscle Nerve* 2001; 24:1391–1395. 9.
15. De Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 344–352.
16. De Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. Clinical and neurophysiological evaluation of progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 2003 (in press).

17. De Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. F-waves and the corticospinal lesion in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler and Other Motor Neuron Disorders* 2002; 3: 131–136.
18. Bowen LN, Tyagi R, Li W, et al. HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy. *Neurology* 2016;87(17):1756–1762. doi:10.1212/WNL.0000000000003258.
19. Gwathmey K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and its variants. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):12041222.
20. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/ galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(7):754–758. doi:10.1136/jnnp-2013-305755.
21. Gille B, De Schaepdryver M, Dedeene L, et al. Inflammatory markers in cerebrospinal fluid: independent prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(12):1338–1346. doi:10.1136/jnnp-2018-319586.
22. Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Co-localization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2014;34(1): 71–76. doi:10.1111/neup.12044.
23. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013;14(4):248–264. doi:10.1038/nrn3430.

24. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323(5918):1205–1208. doi:10.1126/science.1166066.
25. Laaksovirta H, Peuralinna T, Schymick JC, et al. Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2010;9(10):978–985. doi:10.1016/S1474-4422(10)70184-8.
26. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD001447. doi:10.1002/14651858.CD001447.

ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título de Proyecto: Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México					
Nombre				Folio:	
Edad		Género			
Lateralidad					
Índice neurofisiológico					
CMAP		ONDA F		LATENCIA distal motora	
Funcionalidad por ALSFRS-R					
Nombre de recopilador				Fecha	

ANEXO 2. DICTAMEN DE APROBACIÓN DE COMITE DE BIOÉTICA:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 13 de diciembre de 2022

Dr. Sergio De Jesus Agullar Castillo

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título "Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México." que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-232

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. José Luis Martínez Ordaz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

ANEXO 3. CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 11 de Julio de 2022

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **UMAE hospital de especialidades CMN siglo XXI** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México"** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) Escala de funcionalidad (ALSFRS-R), Índice neurofisiológico, edad, género, lateralidad afectada, valores de neuroconducción y electromiografía.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Asociación entre el índice neurofisiológico y funcionalidad en adultos con esclerosis lateral amiotrófica del Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital De Especialidades, Ciudad De México, México"** cuyo propósito es producto de tesis y artículo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Sergio de Jesús Aguilar Castillo
Categoría contractual: Jefe de servicio
Investigador(a) Responsable



