



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

FACILITACION Y CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LAS ONDAS F COMO
INDICADORES INDIRECTOS DE AFECCION A MOTONEURONA SUPERIOR EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA.

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROFISIOLOGIA CLINICA**

PRESENTA

Dra. Cynthia Elizabeth Farías Pérez

TUTOR DE TESIS

Dr. Jorge Burgos Centeno



Ciudad de México, julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



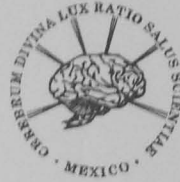
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Ciudad de México, julio 2017.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN FERNANDEZ GONZALEZ ARAGON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROFISIOLOGIA

DR. JORGE BURGOS CENTENO
TUTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

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

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No

∴ _____

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: Neurofisiología clínica

TITULO DEL PROTOCOLO:

“FACILITACION Y CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LAS ONDAS F COMO
INDICADORES INDIRECTOS DE AFECCION A MOTONEURONA SUPERIOR EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA”

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO (extensión telefónica y correo electrónico)	FIRMA
<u>Dra. Cynthia Elizabeth Farías Pérez</u>	<u>Neurofisiología</u>	<u>neurologiafarias@hotmail.com</u>	_____

COAUTORES:

<u>Dr. Jorge Burgos Centeno</u>	<u>Neurofisiología</u>	<u>burgosneurofisio@yahoo.com.mx</u>	_____
<u>Dra. Ma. del Carmen Fernández G. A.</u>	<u>Neurofisiología</u>	<u>mcfga@msn.com</u>	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

TUTOR: Dr. Jorge Burgos Centeno

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

La onda F es una respuesta motora tardía que ocurre después de un potencial de acción muscular compuesto (PAMC) o de un potencial motor directo. En condiciones fisiológicas se produce al dar un estímulo eléctrico supramáximo sobre un nervio motor, lo cual provoca un potencial de acción que viaja de forma ascendente y en sentido antidrómico hasta la célula del asta anterior, aquí provoca una retrodescarga de una pequeña población de células y desciende ortodrómicamente por el mismo nervio motor, pasando por el sitio del estímulo hasta el músculo.

Las células del asta anterior dan origen a 2 tipos de neuronas motoras: alfa y gamma, las neuronas motoras alfa inervan de 3 a cientos de fibras musculares extrafusales encargadas de la contracción muscular. Las neuronas motoras gamma transmiten impulsos a través de las fibras gamma tipo A a fibras intrafusales, éstas últimas llamadas también husos musculares, constituyen los receptores sensitivos encargados de detectar la contracción o elongación de las fibras musculares extrafusales. Una lesión a neurona motora superior, más notablemente en el cordón espinal, provoca una pérdida de la inhibición descendente, seguida de manifestaciones clínicas de impulsos anormales que resultan en una sobreactividad muscular. Se han descrito cambios morfológicos en la onda F incluyendo amplitud, en pacientes con afección a neurona motora superior que puede ser potencialmente atribuidos a un desbalance de los impulsos centrales a favor de la excitación, resultando en un incremento de la excitabilidad de las células de las astas anteriores.

En este trabajo se propone a las ondas F como un indicador de disfunción de neurona motora superior (NMS), por la presencia de su facilitación y por características morfológicas en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

En el diagnóstico de ELA es indispensable mostrar involucro tanto de NMS como de neurona motora inferior (NMI); en el protocolo de estudio electrofisiológico para enfermedades de neurona motora, únicamente la disminución de la activación de los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) denota la disfunción de la NMS, siendo pues complejo comprobar la participación de ésta, por tanto, determinar la existencia del fenómeno de facilitación de la onda F proporciona una herramienta adyacente, de simple disponibilidad, fácil realización, escaso costo agregado y adecuada tolerancia por parte del paciente, todo esto con la finalidad de establecer un diagnóstico más temprano.

Se propone realizar un estudio descriptivo y transversal en pacientes de la clínica de enfermedades neuromusculares con previo diagnóstico clínico y neurofisiológico de ELA, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" en el periodo comprendido de Enero 2014 a Mayo de 2017, con el fin de determinar la presencia del fenómeno de facilitación de las ondas F en pacientes que demostraron afección de NMS por exploración física.

La información será obtenida mediante la revisión de la intensidad del estímulo con que fue evocada la respuesta F y las características de persistencia, latencia, amplitud, duración y cronodispersión, contenidos en los estudios neurofisiológicos realizados a estos pacientes, así como la revisión de las notas médicas que incluyan exploración física, contenidas en los expedientes clínicos.

Se utilizarán bases de datos en las que se describirán variables geo-demográficas (edad, género y lugar de origen), tiempo de evolución de la enfermedad y todas las variables de la Onda F ya descritas. Se clasificarán los pacientes en 2 grupos, los que presentan signos a la EF de involucro de NMS en la extremidad evaluada y los que carezcan de ellos. Se procesarán los resultados en los programas IBM SPSS Statistics versión 22 así como Excel 2016 para determinar la prevalencia del insomnio.

El objetivo del presente estudio es determinar si existe o no facilitación para obtener las ondas F en relación a la hiperexcitabilidad de las motoneuronas y determinar las variables morfológicas que respaldan el involucro de la NMS.

1. ANTECEDENTES

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un desorden degenerativo progresivo del sistema motor, que afecta en una combinación variable tanto a neurona motora superior-NMS (corteza cerebral, tallo cerebral o médula espinal) como a neurona motora inferior-NMI en varias combinaciones (Rowland 1991). En alrededor del 1% de los pacientes con ELA, el componente de la NMS aparece de forma aislada por más de 4 años y se le clasifica como esclerosis lateral primaria (ELP), mientras que en el 10% de las ELAs sólo hay características aisladas de NMI denominándose atrofia muscular progresiva (AMP). Actualmente se conoce que no sólo está confinado al sistema motor, áreas extramotoras de los lóbulos frontales, lóbulos parietales y temporales se han encontrado afectados a través del análisis volumétrico regional por voxel en IRM. (Agosta et al., 2010).

La etiología de este trastorno es desconocida, se considera esporádico en el 90 a 95% de los casos y con tendencia familiar en el 5%. (Martínez 2011). Charcot fue el primero en describir la ELA en 1860. Nombró así a la enfermedad basándose en las características patológicas de atrofia muscular (amiotrofia) y esclerosis del tracto corticoespinal (o columnas laterales) en el cordón espinal. La literatura Británica la nombra enfermedad de neurona motora y actualmente ambos términos son aceptados. Posteriormente la enfermedad fue más conocida alrededor de 1940 cuando fue diagnosticada en el famoso jugador de baseball de los Yankees de New York, Lou Gehrig, difundiéndose entonces con el epónimo de enfermedad de Lou Gehrig.

En cuanto al sitio de inicio de la ELA aunque permanece incierto si las motoneuronas corticales enfermas pueden inducir una muerte anterógrada de las motoneuronas espinales en ELA, o si las motoneuronas corticales y las células de las astas anteriores degeneran de forma independiente como se sugiere en la ELP y la AMP. (Eisen and Weber, 2001). La evidencia actual soporta una excitabilidad motora cortical temprana en ELA.

NEURONAS DE LA CORTEZA MOTORA EN ELA: Los circuitos de neuronas motoras incluyen neuronas y células localizadas en la corteza cerebral y médula espinal, controladas por redes neuronales complejas. Las motoneuronas corticales de la corteza motora primaria (células de Betz en la capa cortical V) son la principal fuente de descenso de los comandos motores para el movimiento voluntario. (Lemon, 2010; Quail et al., 2012; Vigneswaran et al, 2013). Los axones de estas neuronas descienden al cordón espinal, un tipo de axones terminan en la zona intermedia donde contactan con interneuronas espinales, algunas de estas interneuronas hacen contacto con motoneuronas espinales y median un componente de descenso de los comandos para el movimiento; mientras que un segundo tipo de axones de las motoneuronas corticales terminan en las astas anteriores del cordón medular donde hace conexiones monosinápticas con motoneuronas espinales. Estas motoneuronas corticales se denominan células córtico-motoneuronales y se piensa que tienen un papel en la generación y control de movimientos altamente calificados como los movimientos distales finos. (Muir y Lemon, 1983; Baker et al., 1995). Sin embargo las motoneuronas espinales reciben múltiples aferencias sinápticas. Un axón motor no es una simple línea privada que conecta la célula de origen con la motoneurona espinal que inerva un músculo aislado, en lugar de esto, un axón motor ejerce simultáneamente influencias excitatorias e inhibitorias en diferentes grupos de interneuronas y motoneuronas espinales en segmentos medulares separados como parte del requerimiento para un control motor.

HIPEREXCITABILIDAD DE LAS MOTONEURONAS CORTICALES: Eisen y colaboradores en 1992 sugirieron la hiperexcitabilidad de las motoneuronas corticales como un mecanismo probable causante de la degeneración de NMS y NMI en ELA. En 1987 Plaitakis y Caroscio reconocieron elevación de los niveles séricos de glutamato y recientemente Vucic y Kiernan en el 2013 demuestran por estimulación magnética transcraneal hiperexcitabilidad cortical como característica temprana en ELA familiar y esporádica asociada a una degeneración de las motoneuronas. Dicha hiperexcitabilidad puede estar incluso antes del inicio de los síntomas. Contribuye a la hiperexcitabilidad la pérdida de interneuronas inhibitorias positivas para parvalbúmina en la corteza motora (Nihei et al., 1993).

El control del movimiento puede ser evaluado a diferentes niveles de la vía motora, pero en última instancia la motoneurona espinal es la "lente" a través de la cual todos los circuitos motores centran su actividad. La motoneurona espinal que recibió aferentes de motoneuronas corticales e interneuronas segmentarias locales, a partir de la célula del asta anterior emite su axón y a través de terminales axónicas realiza una conexión eferente a múltiples fibras musculares, conformando así una unidad motora.

La caracterización de los cambios en la excitabilidad de la NMI en ELA ha sido un reto. En una intención por definir esta excitabilidad de NMI, se ha empleado una técnica denominada "seguimiento del umbral" (Burke et al., 2001) la cual examina la excitabilidad nerviosa por la aplicación de pulsos de corriente subumbrales y se monitorea el voltaje de la respuesta, para realizar un seguimiento de los cambios en el umbral por el cual puede inferirse la modulación de las conductancias iónicas. Este método ha llevado a la afirmación de que los pacientes con ELA han alterado la conductancia al Na y K dependiendo del estadio de la enfermedad.

La disrupción de la función de las interneuronas en el segmento dorsomedial de las astas anteriores del cordón espinal, la disfunción de las células de Renshaw (en cuya normalidad se encargan de inhibir al cuerpo celular de la motoneurona inicial y/o a una motoneurona alfa del mismo grupo motor) y la pérdida de las motoneuronas gamma (inervan fibras musculares intrafusales que se encuentran en el huso muscular, responsable de detectar la elongación del músculo), resultan en una pérdida del control de los mecanismos locales para el patrón de disparo de las unidades motoras.

En afección a la NMS con espasticidad, la motoneurona alfa (inerva las fibras musculares extrafusales para la contracción muscular) está hiperexcitable, de manera que el potencial de membrana está más próximo al umbral que lo normal, causando facilitación en la activación de las motoneuronas. (Carvalho et al. 2014).

La generación de las onda F está influenciada por el balance de los potenciales postsinápticos inhibitorios y excitatorios de las motoneuronas espinales. En ELA las anomalías fisiopatológicas que siguen al daño de las vías motoras descendentes, motoneuronas e interneuronas en el cordón espinal, resultan en un incremento de la excitación segmentaria de las motoneuronas funcionales residuales (Swash 2012). Ante una afección severa ya no existen motoneuronas residuales que puedan generar un potencial de onda M (PAMC) y mucho menos una respuesta F.

La disfunción de circuitos de motoneuronas espinales, predominantemente la reducción de la inhibición recurrente, puede ser un factor importante que lleve a la excitación patológica y degeneración de la motoneurona en ELA (Turner 2012). Dicha actividad inhibitoria de estos circuitos, que son de los primeramente afectadas en ELA, puede evaluarse confiablemente por ondas F, sirviendo como una medida objetiva de los cambios fisiopatológicos en relación a la excitabilidad de las motoneuronas.

En conclusión, la compleja relación sináptica entre la corteza motora, la vía piramidal descendente y vías motoras extrapiramidales, incluyendo el sistema propioespinal y la organización de los segmentos del sistema motor en médula espinal, son progresivamente destuidos en el curso de la ELA. Sin embargo cada vez más, hay evidencia convincente de una fase preclínica que puede ser detectada por estudios fisiológicos.

La actividad inhibitoria de los circuitos interneuronales espinales, que puede estar entre lo más tempranamente afectado en ELA, puede ser seguramente evaluado con las ondas F.

El protocolo de estudio neurofisiológico actual en el estudio de las enfermedades de neurona motora, teniendo como prototipo a la ELA incluye la neuroconducción y electromiografía.

RECOMENDACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO DE NEUROCONDUCCION PARA ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA
<p>ESTUDIOS MOTORES DE RUTINA (<i>ipsilateral al lado más sintomático</i>)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estudio del nervio mediano: registrando abductor pollicis brevis y estimulando en la muñeca y en la fosa antecubital. 2. Estudio del nervio cubital: registrando en el abductor digiti minimi y estimulando en muñeca, debajo y arriba del codo. 3. Estudio del nervio cubital: registrando el primer interóseo dorsal y estimulando en muñeca, debajo y arriba del codo. 4. Estudio del nervio peroneo: registrando en el extensor corto de los dedos y estimulando en el tobillo, cuello fibular y lateral a la fosa poplítea. 5. Estudio del nervio tibial: registrando en el abductor hallucis brevis y estimulando en el tobillo y fosa poplítea.
<p>ESTUDIOS SENSITIVOS DE RUTINA (<i>ipsilateral al lado más sintomático</i>)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SNAP mediano: estimulando en la muñeca y registrando en el segundo dedo. 2. SNAP cubital: estimulando en la muñeca y registrando en el quinto dedo. 3. SNAP radial: estimulando el antebrazo y registrando en la tabaquera. 4. SNAP sural: estimulando la pantorrilla y registrando en la parte posterior del tobillo. <p>SNAP, potencial de acción de nervio sensitivo.</p>
<p>RESPUESTAS TARDIAS (<i>ipsilateral al lado más sintomático</i>)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta F: de los nervios mediano, cubital, peroneo y tibial. 2. Reflejo H.
<p>CONSIDERACIONES ESPECIALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • El redimiento de la búsqueda de bloqueos de la conducción incrementa conforme mas segmentos o nervios motores son estudiados. En pacientes seleccionados tanto los nervios motores contralaterales como los estudios de estimulación proximal pueden ser realizados. Los nervios cubital y mediano puede ser estimulados con electrodos de superficie en la axila y en el punto de Erb. La estimulación con aguja puede realizarse en raíz C8. Estudios proximales del nervio tibial pueden realizarse con estimulación con aguja a nivel del pliege glúteo y la raíz S1. Estudios de estimulación proximal tienen significativas limitaciones técnicas. • Estudios motores contralaterales deben ser considerados especialmente en pacientes con síndromes donde predomina el involucro de motoneurona inferior y en pacientes en quienes los estudios motores de rutina son normales pero las respuestas tardías son anormales, un patrón sugestivo de afección proximal. • El cálculo de la relación de la amplitud del APB/ADM y FDI/ADM. En algunos casos de ELA, la parte lateral de la mano está más afectada que la medial. Esto resulta en una relación APB/ADM <0.6 y FDI/ADM <0.9. Si ambos de estos son anormales, en contexto clínico apropiado, soportan el diagnóstico de ELA. <p>APB, abductor pollicis brevis. ADM, abductor digiti minimi. FDI, primer interóseo dorsal. ELA, esclerosis lateral amiotrófica.</p>

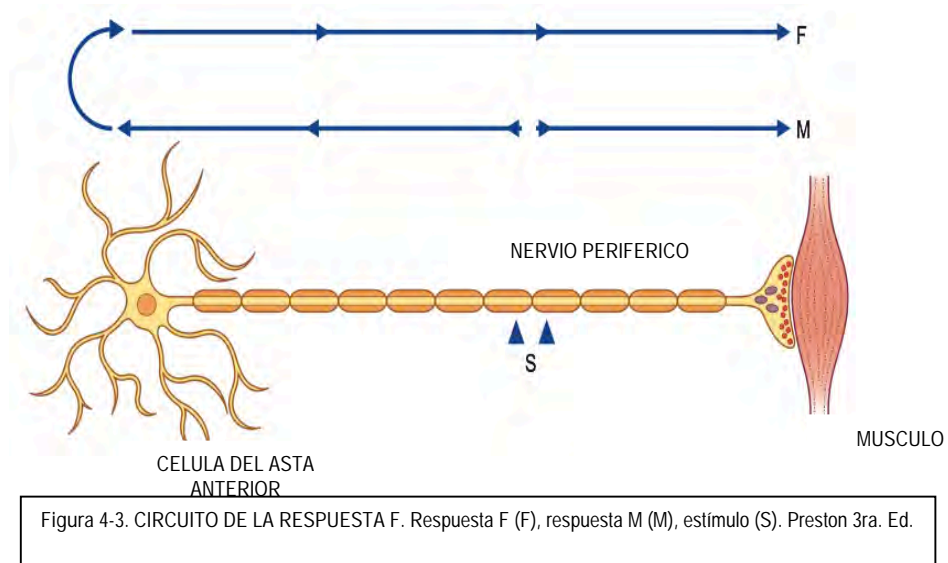
RECOMENDACIÓN DEL PROTOCOLO DE ELECTROMIOGRAFIA PARA ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA
MUSCULOS DE EXTREMIDADES Muestrear al menos 3 extremidades asegurándose de los siguiente en cada extremidad: músculos proximales y distales, músculos con diferente inervación y de distinta raíz.
MUSCULOS PARAESPINALES TORACICOS Muestrear al menos 3 segmentos. Evitar muestrear T11-T12 (pueden raramente ser afectados por espondilosis).
MUSCULOS BULBARES Muestrear al menos un músculo (en pacientes con debilidad bulbar se deben muestrear más músculos). Lengua, maseteros, esternocleidomastoideo y músculos faciales pueden ser muestreados.
CONSIDERACIONES ESPECIALES <ul style="list-style-type: none"> • La evidencia electrofisiológica consistente con ELA es usualmente definida como denervación y reinervación activas en 3 de 4 segmentos corporales (craneobulbar, cervical, torácico y lumbosacro), que no puedan ser explicadas por múltiples mononeuropatías individuales o radiculopatías. Así la examinación de la musculatura torácica paraespinal y craneobulbar asume especial importancia en la diferenciación electrofisiológica entre ELA y una polirradiculopatía cervical o lumbar. • Pacientes con poliomielitis antigua frecuentemente muestran denervación crónica difusa con disminución del reclutamiento de los PAUM. Sin embargo la denervación activa prominente es inusual. <p>PAUM, potencial de acción de unidad motora.</p>

Preston and Shapiro. Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations. Third Edition.

Se han descrito 2 métodos para evaluar la excitabilidad del sistema motor, la estimulación magnética transcraneal que evalúa la excitabilidad de las corticomotoneuronas y el test de excitabilidad nerviosa que rastrea la excitabilidad axonal (Jia Fang 2015), ambos métodos no son de fácil acceso en la mayoría de los hospitales de nuestro país por lo que a través de esta tesis se intentan definir los criterios de facilitación de las ondas F como una herramienta adicional al estudio neurofisiológico que pueda demostrar la afección a neurona motora superior.

En 1950, Magladery y McDougal detectaron una respuesta pequeña y tardía que ocurría después de un potencial de acción muscular compuesto (PAMC) obtenido de los músculos del pie inervados por el peroneo, a la cual designaron como onda F (de Foot). Dichos investigadores notaron que la onda F incrementaba en amplitud y llegaba a su máximo mediante la estimulación supramáxima del nervio periférico, variaba en amplitud de sujeto a sujeto, mostraba diferentes morfologías de un estímulo a otro así como una ligera variación en la latencia, también notaron que no todos los PAMC eran seguidos de una onda F. Posteriormente notaron que moviendo el sitio de estímulo del codo a la parte distal del antebrazo, se acortaba la latencia del PAMC (por aproximar el estímulo al músculo donde se registra la respuesta) pero se prolongaba la de la onda F de 26 a 31 ms, por lo que esto sugería que el generador del impulso neural de esta respuesta tenía una vía larga por la cual viajaba antes de alcanzar los músculos de la eminencia hipotenar. Posteriormente vieron que las ondas F estaban ausentes ante el bloqueo nervioso con Procaína. En relación a todo lo anterior concluyeron que la respuesta F podía no emerger del disparo repetitivo del nervio motor, unión neuromuscular o músculo, pero debía ser un potencial retrasado que primero viajaba centripetamente hacia el sistema nervioso central (SNC) y después de forma centrifuga de regreso al músculo. Por lo tanto, de alguna manera, la onda F involucra el SNC a través de descargas de la neurona motora ya sea a través de un disparo de las células del asta anterior o a través de un mecanismo reflejo que involucra conexiones aferentes-eferentes.

La pequeña amplitud de la onda F implica que solo una población seleccionada de neuronas motoras, responden a la despolarización periférica. (Dumitru 2002). Representa el 1 a 5% de las fibras musculares del CMAP.



Actualmente se sabe que la onda F (F) se obtiene colocando un electrodo de registro en un músculo, se aplica un estímulo (S) supramáximo sobre la parte distal del nervio periférico que le corresponde a dicho músculo, éste impulso causa una despolarización ortodrómica generando la respuesta M (M), correspondiente al PAMC, y otra despolarización antidrómica que viaja de a las células del asta anterior, despolariza a una pequeña población de estas, se regresa ortodrómicamente por el mismo nervio periférico, pasa por el sitio del estímulo y finalmente llega al músculo donde el electrodo de registro detecta la respuesta F.

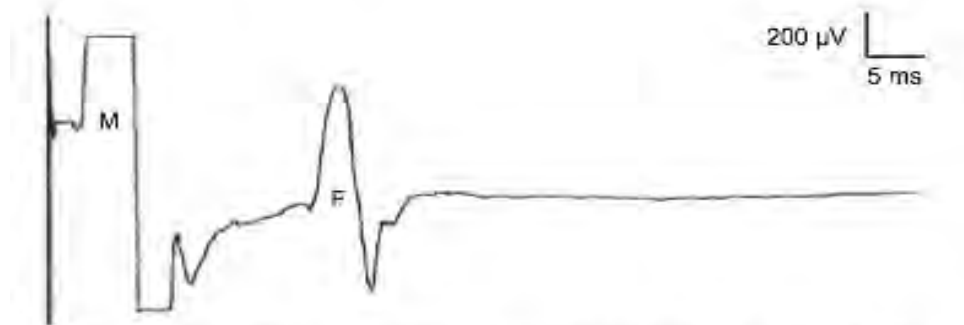


Figura 4-1. RESPUESTA F NORMAL. La respuesta M (M)corresponde al CMAP. Para poder observar la onda F (F)se recomienda ajustar los parámetros de ganancia a 200 uV y la velocidad de barrido a 5-10 ms. Notar que la onda M se distorsiona por su gran amplitud en relación a la F. Preston 3ra. Ed.

1.1 DEFINICIÓN

La onda F es la obtención ante un estímulo supramáximo, de una una respuesta tardía que ocurre después de un Pamc y evalúa el segmento más proximal de un nervio motor (Preston 2013), sus

características morfológicas varían en latencia, amplitud y duración con cada estímulo dado. Los estudios de neuroconducción son más frecuentemente usados para evaluar los segmentos distales de los nervios, pocos estudios pueden fácilmente evaluar los segmentos más proximales de un nervio, tal es el caso de la onda F y el reflejo H.

La facilitación de la onda F implica la obtención de esta respuesta motora tardía ante un estímulo submáximo. Se presume la ocurrencia de este fenómeno ante la disminución de la inhibición de las neuronas motoras alfa en cualquier lesión del tracto corticoespinal o neurona motora superior.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La ELA es la enfermedad más común de los desórdenes de neurona motora. Los rangos de incidencia anual de ELA varían de 0.5 a 2.6 por 100 000 habitantes. (Argyriou 2005, Bracco 1979, Koerner 1952). La incidencia aumenta con la edad hasta los 80 años, seguida de un decline en mayores a estos. La media de supervivencia al momento del diagnóstico es de 18 meses. La edad de inicio es la más significativa variable pronóstica. Pacientes más jóvenes al momento del diagnóstico tienen una mayor supervivencia que aquellos de mayor edad, 5 a 10% llegan a vivir más de 5 años, así mismo 5-10% de los casos son familiares, la mayoría autosómico dominante, identificándose gran variedad de mutaciones, siendo la más común la del gen SOD (Cu/Zn).

En México se reporta un estudio que describe los datos demográficos, fenotipos motores y supervivencia de ELA en 61 pacientes con criterios de El Escorial para ELA definida o definitiva, de acuerdo con este estudio se concluye que la edad de presentación de ELA en pacientes mexicanos es de 47.5 años, menor que la descrita en estudios europeos o norteamericanos (60 a 65 años), predomina en hombres (relación 1.8 a 1), con un intervalo promedio entre el inicio clínico y el diagnóstico de ELA de 12 meses. ELA con inicio espinal fue la más frecuente en el 66% de los pacientes y el fenotipo de afección a neurona motora superior fue predominante en el 55%. Sólo en 3.3% se clasificó como ELA familiar. (Martínez 2011) Finalmente se estimó en México una prevalencia de 5000 a 7000 pacientes con ELA al momento de la revisión. (Martínez 2014).

DATOS DEMOGRAFICOS DE PACIENTES CON ELA EN MEXICO Y OTROS PAISES

País	Incidencia hombres:mujeres	Edad de inicio (años)	Tiempo de supervivencia
2007 Escocia	2.68:2.11*	65.2, M 67.2, F	27.6 meses+
2007 Irlanda	2.4:1.7*	66.0	16.4 meses++
2009 Cuba	1.1:1	NR	NR
2008 Uruguay	2.0:1	58.7, Media 65-74, M 55-64, F	NR
1976 Israel	1.9:1	55.4, M 52.4, F	57.6 meses, M** 67.2 meses, F**
1999 Polonia	1.57:1	53.2 (51-60)	30.8 meses (NE)
1983 Norte de Suecia	1.1:1	60-64, M 70-74, F	32 meses*
2008 Italia	1.6:1	65-69, Combinada NR	28 meses+
2010 México	1.8:1	47.5, Combinada	68.6 meses+ 57.8 meses++

NR: No Reportada. NE: No Especificada. *Incidencia pico de acuerdo con el género. **Media estimada desde el inicio de acuerdo con el artículo. +Desde el inicio. ++Desde el diagnóstico.

1.3 CLASIFICACIÓN – VARIANTES DE ELA

Los fenotipos motores en ELA son altamente heterogéneos y se definen por:

1. La región corporal donde inicia
2. La combinación variada de afección a NMS y neurona motora inferior
3. La velocidad en la progresión clínica

Los fenotipos o variantes de ELA más reconocidos.

- a) **PARALISIS BULBAR PROGRESIVA:** Inician con síntomas restringidos a músculos de inervación bulbar, usualmente disartria, disfagia, sensación de asfixia, pérdida de peso y signo de servilleta por la abundante sialorrea. La mayoría progresa a involucro motor de las extremidades y 25% de las ELA clásicas tienen un inicio bulbar.
- b) **ATROFIA MUSCULAR PROGRESIVA:** Aproximadamente 15% de los pacientes con enfermedad de neurona motora esporádica, presenta un síndrome de NMI puro con atrofia muscular distal, debilidad, fasciculaciones y calambres. Progresan lentamente y es indispensable descartar a fondo otros diferenciales como neuropatía motora multifocal.
- c) **ESCLEROSIS LATERAL PRIMARIA:** Hay un involucro selectivo y progresivo de NMS con espasticidad, debilidad, hiperreflexia, Babinski, lenguaje y afecto pseudobulbar.

1.4 DIAGNÓSTICO DE ELA

El diagnóstico de ELA se basa en mostrar signos de disfunción de la NMS y NMI en al menos 3 segmentos de involucro bulbar y/o espinal, siguiendo los criterios establecidos por El Escorial, desarrollados en 1994 por la Federación Mundial de Neurología con propósitos de investigación y para ensayos clínicos. (Brooks 1994).

1.4.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLINICOS Y NEUROFISIOLOGICOS

Los criterios diagnósticos clínicos de ELA se describen en la tabla 1.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE EL ESCORIAL PARA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	
I.	<p>REQUERIMIENTOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ESCLERSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELA)</p> <p>El diagnóstico de ELA requiere:</p> <ol style="list-style-type: none">a) La presencia de:<ol style="list-style-type: none">1. Evidencia de degeneración de neurona motora inferior por clínica, neurofisiología o examinación neuroptológica.2. Evidencia de degeneración de neurona motora superior por examinación clínica y3. Signos y síntomas de propagación progresiva, de una región a otra, determinado por examinación, historia clínica o ambas.b) La ausencia de:<ol style="list-style-type: none">1. Evidencia neurofisiológica o patológica de otro proceso de enfermedad que pueda explicar los signos de degeneración de NMI y NMS y2. Evidencia por neuroimagen de otro proceso de enfermedad que pueda explicar los signos clínicos y neurofisiológicos.
II.	<p>ESTUDIOS CLINICOS EN EL DIAGNOSTICO DE ELA</p> <p>Una historia clínica cautelosa, examinación física y neurológica deben buscarse para evidencia clínica de signos de NMI y NMS en</p>

4 regiones (tallo cerebral, cervical, torácica y lumbosacra). Auxiliares diagnósticos deben realizarse razonablemente, si clínicamente está indicado con la finalidad de excluir otras enfermedades. Estos pueden incluir estudios neurofisiológicos, neuropatológicos, de imagen o de laboratorio.

EVIDENCIA CLINICA DE DEGENERACION DE NEURONA MOTORA SUPERIOR (NMS) Y NEURONA MOTORA INFERIOR (NMI) ES REQUERIDA PARA EL DIAGNOSTICO DE ELA

El diagnóstico clínico de ELA, sin confirmación patológica, puede ser categorizado en varios niveles de certeza por evaluación clínica por si sola dependiendo de la presencia de signos de NMI y NMS juntos en la misma región anatómica tallo (motoneuronas craneales bulbares), cervical, torácica o cordón espinal lumbosacro (neuronas motoras de astas anteriores). Los términos de ELA clínicamente definitiva y ELA clínicamente probable, son usados para describir estas categorías de certeza diagnóstica clínica.

Brooks 1994. Grupo de investigación de enfermedades de neurona motora de la Federación mundial de Neurología. Criterios de El Escorial para el diagnóstico de ELA. J Neurol Sci 124:96-107.

SUBTIPOS DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

ELA CLINICAMENTE DEFINITIVA

Evidencia clínica de signos de NMI y NMS en 3 segmentos.

ELA CLINICAMENTE PROBABLE

Evidencia clínica de signos de NMI y NMS en al menos 2 segmentos con algún signos de NMS necesariamente rostral o sobre el signos de NMI.

ELA CLINICAMENTE PROBABLE CON EVIDENCIA POR LABORATORIO

Signos clínicos de disfunción de NMI y NMS únicamente en una región o cuando un solo signo de NMS está presente en una región y signos de NMI se definen por criterios electromiográficos presentes en al menos 2 extremidades, con la propia aplicación de estudios de neuroimagen o laboratorio clínico que excluyan otras causas.

ELA CLINICAMENTE POSIBLE

Signos clínicos de disfunción de NMI y NMS encontrados juntos en una sola región, o signos de NMS encontrados en 2 o más regiones, o signos de NMI encontrados rostralmente a los signos de NMS y el diagnóstico de clínicamente probable con evidencia por laboratorio no puede ser probado por estudios neurofisiológicos, de imagen o laboratorio clínico. Se deben excluir otros diagnóstico para aceptar ELA clínicamente posible.

SOSPECHA CLINICA DE ELA

Un síndrome de neurona motora inferior donde el diagnóstico de ELA no puede ser considerado con suficiente certeza para incluir a un paciente en un estudio de investigación. Por lo tanto, esta categoría es suprimida de los criterios de El Escorial.

Brooks 1994. Grupo de investigación de enfermedades de neurona motora de la Federación mundial de Neurología. Criterios de El Escorial para el diagnóstico de ELA. J Neurol Sci 124:96-107.

El uso de estudios neurofisiológicos fue propuesto en el 2008 mediante los criterios de Awaji-Shima, con la finalidad de ayudar a establecer un diagnóstico temprano y promover la rápida inclusión a trabajos clínicos. Se recomendó que el uso de estos criterios clínicos se debe establecer ante un contexto clínico de ELA y no como herramienta separada. El uso de estos criterios mejoró la sensibilidad diagnóstica, sin cambios mayores en la especificidad.

En un estudio cuyo objetivo era evaluar el potencial diagnóstico agregado de los criterios de Awaji para el diagnóstico de ELA, se incluyeron 8 estudios (3 prospectivos y 5 retrospectivos) que contenían un total de 1187 pacientes, los cuales evaluaban la precisión diagnóstica de los criterios de Awaji vs criterios de El Escorial. Se determinó que el uso de los criterios de Awaji se asoció a un aumento del 23% del número de pacientes clasificados previamente como ELA probable a ELA definida o definitiva. (Joao Costa 2012).

RESUMEN DE LA REVISION DE LOS CRITERIOS DE EL ESCORIAL Y LOS CRITERIOS DE AWAJI-SHIMA PARA EL DIAGNOSTICO DE ELA. Diferencias entre las recomendaciones del concenso de Awaji-Shima y la revision de los criterios de El Escorial (Airlie House 1998).

El diagnóstico de ELA requiere:

PRINCIPIOS DE LA REVISION DE LOS CRITERIOS DE EL ESCORIAL

1. Evidencia de pérdida de NMI (reducción del patrón de interferencia en contracción máxima e incremento del rango de disparo).
2. Evidencia de reinervación (unidades motoras de gran amplitud y duración).
3. Ondas agudas y fibrilaciones.

PRINCIPIOS DE LAS RECOMENDACIONES DEL CONCENSO DE AWAJI-SHIMA

1. Evidencia de pérdida de NMI (reducción del patrón de interferencia en contracción máxima e incremento del rango de disparo).
2. Evidencia de reinervación (unidades motoras de gran amplitud y duración).
3. Ondas agudas y fibrilaciones o potenciales de fasciculación (fibrilación y ondas agudas son requeridas en músculos débiles).

No. De músculos afectados por región: región cervical y lumbosacra con un mínimo de 2 músculos inervados por diferentes raíces y nervios. Región bulbar y torácica con un mínimo de un músculo.

Clasificación diagnóstica: recomendaciones del consenso de Awaji-Shima y de la revisión de los criterios de El Escorial.

ELA CLINICAMENTE DEFINITIVA: evidencia clínica o electrofisiológica de la presencia de signos de NMI así como NMS en región bulbar y al menos 2 regiones espinales, o la presencia de signos de NMI así como NMS en 3 regiones espinales.

ELA CLINICAMENTE PROBABLE: evidencia clínica o electrofisiológica de signos de NMI y NMS en al menos 2 regiones con algunos signos de NMS rostral a los signos de NMI. Los criterios de El Escorial también manejan otra categoría ya mencionada de ELA probable con evidencia de laboratorio.

ELA CLINICAMENTE POSIBLE: signos clínicos de disfunción de NMI y NMS encontrados juntos en una sola región, o signos de NMS encontrados en 2 o más regiones, o signos de NMI encontrados rostralmente a los signos de NMS y el diagnóstico de clínicamente probable con evidencia por laboratorio no puede ser probado por estudios neurofisiológicos, de imagen o laboratorio clínico.

Joao Costa et. al. Awaji criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Neurol/Vol 69 (No. 11) Nov 2012.

1.5 COMPORTAMIENTO DE LAS ONDAS F EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

En algunos pacientes con ELA especialmente en el curso tardío de la enfermedad, las respuestas tardías (entre ellas la onda F) pueden mostrar alteraciones sutiles. Dado que hay una pérdida importante de unidades motoras, las escasas restantes participan en la generación de la onda F. En efecto algunos músculos quedan con pocas unidades motoras, ante esta situación las ondas F se muestran impersistentes, simplemente reflejando el número reducido de unidades motoras viables. Si las unidades motoras grandes y de rápido disparo se han perdido, la latencia mínima de la onda F estará ligeramente prolongada, reflejando que las unidades motoras de conducción lenta están aún presentes. En adición, la repetición de las respuestas F puede ocurrir con alguna frecuencia. En general, es inusual ver la misma morfología de la onda F dos veces, porque usualmente hay muchas unidades motoras viables para participar en la respuesta F. En ELA sin embargo, si sólo quedan pocas unidades motoras, serán las mismas las que se estimulen una y otra vez con cada estímulo, por lo que se incrementa la posibilidad de ver la misma respuesta F dos veces o más.

Distintas variabilidades respecto a los parámetros de la onda F han sido previamente reportados, incremento de la amplitud en enfermedades puras de NMS (Fisher 1992), prolongación de las latencias y disminución de la amplitud del CMAP en pacientes con ELA con severa debilidad (Cornblath 1992), o cronodispersión de la onda F (Argyriou 2006).

1.6 ESTUDIOS SIMILARES AL NUESTRO

En un estudio realizado por Jia Fang et al., (2015), se evaluaron las ondas F de 152 nervios cubitales de 82 pacientes con ELA, los cuales se separaron en 2 grupos, presencia o ausencia de signos piramidales. Concluyeron que el incremento en: amplitud de la onda F, relación de la amplitud onda F/onda M y el número de repetición de las onda F, fueron significativamente más altos en el grupo de signos piramidales por lo que reflejaron un incremento de la excitabilidad segmentaria de las motoneuronas por una disfunción de neurona motora superior en ELA. No hubo diferencias significativas en ambos grupos para los parámetros de duración, cronodispersión, latencias promedio, mínima y máximas, persistencia, velocidad de conducción y número de ondas F gigantes. A diferencia del estudio que nosotros proponemos, Jia Fang obtuvo la respuesta de las ondas F con un estímulo supramáximo (incrementó la intensidad 20% posterior a donde se obtuvo la mayor amplitud de la onda M), por lo que no consideró el criterio de facilitación de las ondas F que hace referencia a la obtención de estas con un estímulo submáximo.

Drory. Vivian E et al., (2001) evaluaron a 36 pacientes con diferentes formas ELA (16 ELA definitiva, 11 probables y 9 posibles) y 20 pacientes controles, con el objetivo de investigar la

utilidad de la onda F (obtenida con estímulo supramáximo) y el reflejo H en la evaluación de la disfunción de la NMS en ELA. En todos se revisaron: persistencia de la onda F, relación F/M amplitud, relación H máxima/M máxima, inhibición recurrente y vibratoria del reflejo H. La persistencia de la onda F estuvo significativamente disminuída en pacientes con afección a NMI. La relación amplitud H por vibración/H en reposo y relación de amplitud H condicionada/H en reposo, fue significativamente mayor en pacientes con predominio de NMS. La relación de la amplitud F/M estuvo incrementada en todos los pacientes comparada con los controles y lo explican por una pérdida de neuronas motoras con una postreinervación de las mismas.

Este estudio contrasta con las opiniones aceptadas sobre el comportamiento de la onda F en afección de NMS, al no encontrar aumento en la persistencia de las ondas F y facilidad para su obtención, sin embargo nunca se evaluó dicha facilitación ya que la F se obtuvo también con estímulo supramáximo.

Andreas A. Argyriou et al., (2006). Evaluaron 23 pacientes con ELA definitiva o probable, en etapa no avanzada, a los cuales clasificó por grupos de fuerza muscular, con el objetivo de estudiar los cambios significativos en las variables de la onda F del nervio cubital. Utilizaron un grupo control de 23 voluntarios sanos. El promedio de tiempo de evolución de los pacientes fue de 3 a 32 meses, en el cuadro clínico predominaba en síndrome de NMI, ninguno con síndrome de NMS puro. La obtención de la onda F fue con estímulo supramáximo. En los resultados encuentra que la persistencia de la onda F fue menor en el grupo de ELA, y esta persistencia fue notablemente más afectada en pacientes con fuerza muscular menor a 3, las latencias mínima, máxima y promedio de la onda F se encontraron prolongadas, la amplitud fue significativamente más alta en pacientes con ELA sin diferencias entre los subgrupos de distinta fuerza muscular, la cronodispersión también fue mayor en ELA. No hubo diferencias en relación a los controles con la variable de la duración. La relación F/M en amplitud incrementó en ELA. Todas las variables descritas se correlacionan con la afección clínica descrita de síndrome de NMI, excepto la amplitud y la relación F/M en amplitud, las cuales atribuyen a excitabilidad de las astas anteriores o a reinervación de las motoneuronas residuales.

La ausencia de diferencias en amplitud en los distintos subgrupos de fuerza muscular soportan que la NMI no es responsable de esta anomalía por lo que la atribuyen a disfunción de NMS. Esto lo soportan también por la ausencia de correlación significativa entre persistencia de la onda F con fuerza muscular y amplitud de la onda F.

Es de suma importancia destacar que cuando estos autores encontraron respuestas F idénticas en los estímulos recurrentes, las excluyeron del estudio. Nuestra observación ha sido que en las características de ondas F afectadas por invasión de NMS, la obtención de estas además de ser con un estímulo submáximo, la morfología tiene una mínima variabilidad en todos los estímulos dados para el mismo nervio evaluado. Esto se explica porque la pérdida de neuronas motoras es tan severa que con cada estímulo siempre evaluamos las mismas motoneuronas residuales las cuales están hiperexcitables.

Mamede de Carvalho et al., (2002). Estudiaron las ondas F en la lesión corticoespinal de la ELA. Incluyeron 75 pacientes con ELA a los cuales se les evaluó la respuesta F en el nervio cubital, se clasificaron en 6 grupos de acuerdo a la fuerza muscular y la presencia o ausencia de signos de NMS. Encontraron que en músculos con fuerza menor a 3, la amplitud estaba disminuída y la latencia incrementada, datos relacionados con afección de NMI. Adicionalmente se realizó especialmente un estudio de unidad motora aislada en 5 manos débiles, 3 de éstas con signos de afección a NMS, vieron que el número de unidades motoras respondedoras era más alto ante el

involucro de NMS que en los de NMI, aunque la frecuencia de la onda F de dichas motoneuronas no se contró incrementada como se esperaba respecto a las manos con afección de NMI, sin embargo si eran más frecuentes respecto al grupo control. Terminan concluyendo que los signos de NMS no tuvieron correlación con incremento de la frecuencia de las ondas F .

Cabe mencionar que en todos los estudios se encontraron discrepancias respecto a las variables morfológicas de la Onda F y que a diferencia de lo que se propone en esta tesis, ninguno consideró obtener las ondas F mediante un estímulo submáximo (facilitación de las ondas F) como característica principal de la hiperexcitabilidad de las motoneuronas ante el involucro de la NMS.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la necesidad de demostrar los signos clínicos de afección a NMS y NMI, los signos correspondientes a ésta última como debilidad, atrofia muscular, hiporreflexia y fasciculaciones, se confirman mediante anomalías en neuroconducción (degeneración axonal motora) y electromiografía (ondas agudas positivas, potenciales de fasciculación y fibrilación así como pérdida de potenciales de acción de unidad motora). Sin embargo, los signos de afección a NMS (espasticidad, hiperreflexia, reflejo de Babinski y signo de Hoffman) solamente se identifican mediante la exploración neurológica. Recientemente se describe como herramienta de estudio neurofisiológico la posibilidad de identificar estos signos y cuantificar la afección a la NMS mediante potenciales motores a través de estimulación magnética transcraneal (Martínez 2014), desafortunadamente estamos ante la desventaja de que sólo en escasos centros médicos se cuenta con el equipo necesario y personal capacitado para su realización. Ante la accesibilidad de su realización y como parte del protocolo de estudio neurofisiológico ya implementado en ELA (neuroconducción y electromiografía), se propone que algunos parámetros de la onda F se correlacionan con afección a NMS.

De ahí surgen las siguientes preguntas de investigación:

¿ EXISTE EL FENOMENO DE FACILITACION DE LA ONDA F EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ELA Y SIGNOS DE INVOLUCRO DE NMS POR EXPLORACION FISICA?

3. HIPÓTESIS

H1: EL FENOMENO DE FACILITACION DE LA ONDA F ESTA PRESENTE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ELA Y SIGNOS DE INVOLUCRO DE NMS POR EXPLORACION FISICA

H0: El fenómeno de facilitación de la onda F no está presente en los pacientes que tienen ELA con predominio de afección a neurona motora superior.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

- a) DETERMINAR SI EXISTE EL FENOMENO DE FACILITACION DE LA ONDA F EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ELA Y SIGNOS DE INVOLUCRO DE NMS POR EXPLORACION FISICA.

Objetivos específicos

- a) Delimitar que otras variables morfológicas de la onda F (latencia, persistencia, cronodispersión, amplitud y relación de amplitud F/M) respaldan el involucro de la NMS.
- b) Distinguir si el ratio F/M para la intensidad del estímulo < 1 tiene asociación a signos de NMS por exploración física.
- c) Determinar si hay una relación entre el ratio F/M para la intensidad del estímulo, y el tiempo de evolución de la enfermedad.

5. JUSTIFICACIÓN

La importancia de identificar el fenómeno de facilitación de la onda F y las variables morfológicas de esta, nos brindará la posibilidad de demostrar objetivamente la afección a la neurona motora superior sin necesidad de recurrir a estudios de neuroimagen costosos como la tractografía por resonancia magnética, o inaccesibles en la mayoría de los hospitales de nuestro país como los potenciales motores por estimulación magnética transcraneal, entre otros. Esta herramienta de utilidad diagnóstica complementaria no implica mayor costo que el de un estudio neurofisiológico, su realización no lleva más allá de 20 minutos, generalmente es bien tolerado por el paciente y no se considera invasivo. Cualquier personal de neurofisiología lo puede realizar sin dificultad, sólo se necesitan conocimientos mínimos en cuanto a la técnica de adquisición de la onda F con un estímulo submáximo así como saber identificar las características morfológicas de la onda F que corresponden a la afección de NMS.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO DEL ESTADIO

Estudio descriptivo, transversal

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (EJES DE LA INVESTIGACION)	
Por el control de la maniobra del investigador	Observacional

Por la medición en el tiempo	Transversal
Por el tipo de muestreo	No probabilístico
Por la recolección de la información	Transversal
Por la asignación de la maniobra	No aleatorizado
Por el número de grupos	Comparativo

6.2 POBLACION Y MUESTRA

Pacientes de la clínica de Enfermedades neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" diagnosticados con ELA definitiva, probable, posible o sospecha mediante los criterios clínicos de El Escorial en el periodo comprendido del mes de Enero 2014 a Mayo de 2017.

Tipo de muestreo: no probabilístico por conveniencia.

Tamaño de la muestra: el tamaño de la muestra se determinará en relación al número de pacientes diagnosticados durante el periodo de tiempo mencionado previamente, se tomaran en cuenta todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

6.3.1 Criterios de Inclusión:

- a) Sexo indistinto.
- b) Edad mayor de 18 años.
- c) Pacientes que previamente hayan sido diagnosticados con ELA definitiva, probable, posible o sospecha mediante criterios de El Escorial en el servicio de Enfermedades neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología "Manuel Velasco Suárez" de enero 2014 a mayo 2017.
- d) Pacientes a quienes se les haya realizado el estudio neurofisiológico para enfermedad de neurona motora, que incluya neuroconducción motora y sensitiva, ondas F con estímulo submáximo y electromiografía.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que no cumplan con criterios de ELA definitiva, probable, posible o sospecha.
- b) Pacientes con ELA en sus variantes Vulpian, Pseudopolineuropática o Mills.
- c) Pacientes con estudio neurofisiológico incompleto o a quienes no se les realizó apertura de expediente en esta unidad.

6.3.3 Criterios de eliminación:

- a) Pacientes con diagnóstico de ELA que además presenten otra patología que involucre NMI.

6.4 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Número de años que tiene el paciente desde que nace al momento de ingresar al estudio	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	Cuantitativa	Continua	Años
Género	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que definen al género entre hombre y mujer	Hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Hombre (H) Mujer (M)
Lugar de origen	Lugar donde alguien ha nacido	Estado de la república mexicana donde ha nacido	Nominal	Cualitativa	Jalisco Michoacán Oaxaca Estado de México Etc.
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido del inicio de la enfermedad hasta la realización del diagnóstico.	Tiempo transcurrido del inicio de la enfermedad hasta que se corroboran criterios de ELA con estudio neurofisiológico.	Cuantitativa	Continua	Meses
Subtipo de ELA	Subtipos de ELA de acuerdo a la clasificación de El Escorial	Subtipos de El Escorial	Cualitativa	Ordinal	Definitiva Probable Posible Sospecha
Signos a la EF de involucro de NMS		Presencia o no en extremidades superiores de espasticidad, hiperreflexia o signo de Hoffman. Presencia o no en extremidades inferiores de espasticidad, hiperreflexia o signo de Babinski.	Cualitativa	Nominal	Si No
Intensidad del estímulo para evocar la onda F	Cantidad de estímulo eléctrico necesario para despolarizar el nervio periférico evaluado y obtener una respuesta motora tardía (onda F).	Voltaje necesario para la obtención de la Onda F.	Cuantitativa	Continua	Voltios
Intensidad del estímulo para evocar la onda M (PAMC)	Cantidad de estímulo eléctrico necesario para despolarizar el nervio periférico evaluado.	Voltaje necesario para la obtención de la Onda M.	Cuantitativa	Continua	Voltios

Relación estímulo onda F/onda M	La intensidad del estímulo para obtener la onda F, estimado en porcentaje respecto a la intensidad del estímulo con que se obtiene la onda M o CMAP.	El mínimo porcentaje del estímulo de la onda M con que se obtiene la onda F.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Amplitud de la onda F	Distancia pico a pico del potencial obtenido, representa el número de fibras activadas.	Distancia desde el pico máximo negativo al pico máximo positivo del potencial. Se obtiene el promedio de la amplitud de todas las ondas F para el mismo nervio.	Cuantitativa	Continua	Microvoltios
Amplitud de la onda M	Distancia base a pico del potencial obtenido, representa el número de fibras activadas.	Distancia desde la base al pico máximo negativo de la M obtenida en el momento en que se obtiene la primer onda F.	Cuantitativa	Continua	Microvoltios
Relación amplitud onda F/onda M	El promedio de la amplitud máxima de la onda F estimada en porcentaje respecto a la máxima amplitud de la onda M o CMAP..	Porcentaje de la máxima amplitud de la onda F respecto a la máxima amplitud de la onda M para el mismo nervio.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Latencia de la onda F	Tiempo que transcurre desde que se da un estímulo eléctrico hasta el inicio del potencial de la onda F.	Tiempo que transcurre desde el estímulo hasta la primer deflexión negativa o positiva de la onda F. Se tomará de la onda F cuya latencia sea la menor en relación al resto de las latencias de las ondas F para el mismo nervio.	Cuantitativa	Continua	Milisegundos
Persistencia de la onda F	Número de onda F obtenidas en relación al número de estímulos realizados.	Número de respuestas F obtenidas entre el número de estímulos dados, expresado en porcentaje.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Cronodispersión	Diferencia entre la latencia mínima y máxima de las ondas F	Latencia máxima menos la latencia mínima de las ondas F	Cuantitativa	Continua	Milisegundos

Para la obtención de la onda F se utilizó un equipo de registro multimodal marca Nicolet, modelo Viking Select, con software para neuroconducción. Todos los sujetos se examinaron en decúbito dorsal para facilitar la completa relajación de la extremidad a evaluar. Para la instrumentación se utilizaron siempre 3 electrodos de superficie, un electrodo de registro (G1) colocado en el vientre

muscular, (en el caso de la onda F del nervio mediano, sobre el vientre del abductor corto del pulgar y para la onda F del cubital sobre el vientre del abductor del dedo pequeño), un electrodo de referencia (G2) puesto 2-3 cm distal al de registro (para la onda F del mediano, sobre la primer articulación metacarpofalángica y para la onda F del cubital sobre la falange proximal del 5to dedo) y un electrodo de tierra. El estimulador se ubicó sobre el trayecto del nervio a 8 cm del electrodo G1, para el mediano entre los tendones del flexor radial del carpo y del palmar largo, para el cubital lateral o medial al tendón del flexor radial del carpo en la muñeca. Para las extremidades inferiores, en la obtención de la onda F del nervio tibial, el electrodo G1 se colocó 1 cm debajo y detrás del tubérculo del hueso navicular, sobre la cara medial del pie, el electrodo G2 en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo y el estimulador en el tobillo, proximal y posterior al maléolo medial. Para la onda F de peroneo, el electrodo G1 se colocó en el vientre del extensor común de los dedos, el electrodo G2 en la articulación metatarsofalángica del dedo pequeño y el estimulador a 8 cm proximal al G1 lateral al tendón del tibial anterior.

Los parámetros de adquisición de la pantalla para la visualización de las respuestas fueron: sensibilidad del amplificador para la onda M de 5mV por división y para la onda F de 500 uV por división. Ambas respuestas M y F con un tiempo de análisis de 50 ms para extremidades superiores y 100 ms para extremidades inferiores. Se dieron 16 estímulos submáximos a una frecuencia de 0.7 Hz y duración de 0.1 ms, con la objetivo de obtener 16 ondas F dispuestas en cascada en la pantalla del equipo, posteriormente se estimaron las variables de persistencia, latencia, amplitud y cronodispersión de la onda F, finalmente se obtuvo la relación amplitud onda F/amplitud onda M, relación de intensidad del estímulo onda F/onda M.

En la determinación de la intensidad de estímulo a usar en cada nervio, para obtención de la primer onda F se fue incrementando gradualmente a partir de cero dicha intensidad hasta observar integración del potencial. Para buscar la onda F se excluyeron los nervios cuyo PAMC no era suficiente para generar onda F (PAMC con amplitud menor a 1 mV).

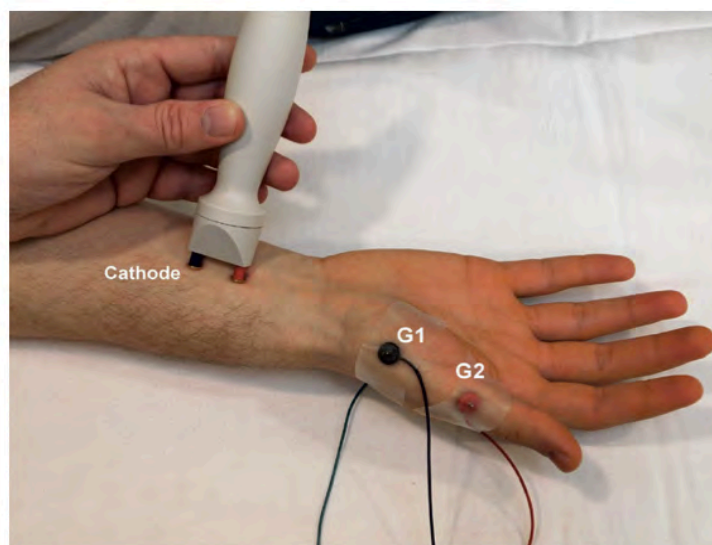


Figura 4-5. INSTRUMENTACION PARA OBTENER LA ONDA F DEL N. MEDIANO. Se coloca el electrodo de registro (G1) sobre el vientre del músculo abductor breve del pulgar y el electrodo de referencia 2-3 cm distal a éste. El estimulador es colocado en la parte distal del trayecto del nervio, con el cátodo proximal al paciente. Preston 3ra. Ed.

6.5 ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará una estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos de las respuestas de los pacientes y las características de la población. Para las variables cualitativas, se obtendrán frecuencias, porcentajes, medianas y rangos, con análisis de significancia con Chi cuadrada (con corrección de Yates, Fisher, cuando aplique). Para las variables cuantitativas, se obtendrán medias e intervalos de confianza, con análisis acorde a tipo de distribución, utilizando: U de Mann Whitney y t de student en dos comparaciones si es no paramétrica y paramétrica respectivamente. Se utilizará el programa IBM SPSS Statistics versión 22 así como Excel 2016 para realizar dichas mediciones. En caso de evaluar correlaciones entre dos variables cuantitativas, se realizarán utilizando la prueba de Pearson para variables paramétricas, o de Spearman en caso de variables no paramétricas.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgo de la Investigación. Todos los procedimientos y actividades llevadas durante El desarrollo de este ensayo clínico serán realizados en total apego a las disposiciones legales de La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Esta investigación es considerada como riesgo menor al mínimo según La Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987, y dado que los estudios Neurofisiológicos se han realizado previo al desarrollo de este protocolo bajo el consentimiento del paciente, no será necesario aplicar consentimiento informado para la recolección de la información.

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99 en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Potenciales beneficios. Los pacientes no obtendrán beneficios directos de esta investigación, sin embargo, los datos obtenidos en el trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones durante el abordaje diagnóstico, con la finalidad de establecer con mayor prontitud el diagnóstico de ELA para integrar al paciente a un programa de medidas de sostén que permitan ofrecerle una mejor calidad de vida durante el esaso tiempo de evolución de la enfermedad. Así mismo la pronta identificación del paciente con ELA ayuda a su rápida inclusión en protocolos de investigación cuyo objetivo sea la búsqueda del tratamiento que impacte significativamente en la detención o disminución de la progresión de la enfermedad.

Potenciales riesgos. No se expondrá a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizará la información obtenida en los expedientes clínicos sobre es el estudio Neurofisiológico previamente realizado.

Confidencialidad de la información. Se le asignará a cada paciente un número, el cual será el mismo que se ha otorgado a su número de expediente, con la finalidad de la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio, los datos personales se mantendrán en una base de datos a la que solo tendrán acceso los investigadores principales, con lo cual se garantiza la confidencialidad de la información.

Selección de los potenciales participantes. Los pacientes serán seleccionados de la clínica de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología "Manuel Velasco Suárez" de acuerdo a los criterios de selección ya comentados.

8. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero: El presente estudio no tendrá financiamiento. Participara el equipo de Médicos y Técnicos del servicio de Neurofisiología y de la Clínica de Nervio y Músculo.
- b) Recursos a solicitar: Nunguno, se realizará con recursos propios del servicio de Neurofisiología y del investigador.
- c) Análisis del costo por paciente: Este estudio no tendrá costo para el paciente.

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA
Realización y sometimiento del protocolo al comité de investigación	Diciembre de 2016 y Mayo de 2017
Aprobación del protocolo	Mayo de 2017
Recolección de parámetros de las ondas F	Junio de 2017
Análisis de datos	Julio 2017
Redacción de manuscrito	Julio 2017
Redacción manuscrito para publicación	Agosto de 2017

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

La ventaja de que los pacientes sean diagnosticados con ELA mediante el reconocimiento temprano de los criterios de El Escorial, permitirá que investigadores en el área de medidas terapéuticas de ELA cuenten con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, para poder evaluar la eficacia de los fármacos implementados antes de que el deceso de los pacientes impida la observación de los beneficios o perjuicios del fármaco.

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

El que finalmente a los pacientes con ELA se les diagnostique oportunamente y que en un futuro próximo se les pueda brindar un fármaco que logre la detención de la progresión de la enfermedad, llevará a una disminución en los gastos de incapacidades, insumos médicos, días de estancia hospitalaria, etc., en general disminuirá la morbilidad y mortalidad de personas que integran parte de la población económicamente activa del país.

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

Además de demostrar la utilidad de la identificación del fenómeno de facilitación de la onda F en el diagnóstico temprano de ELA, este fenómeno también será de utilidad en la detección de cualquier otra patología del sistema nervioso que involucre daño a la NMS, entre ellas mielopatías.

13. REFERENCIAS

1. Agosta, F., et al., The present and the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *ANJR Am. J. Neuroradiol.* 2010;31, 1769-1777.
2. Argyriou AA, et al., Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand* 2005;111(2):108-13.
3. Argyriou A. Et al., F wave study in amyotrophic lateral sclerosis: Assessment of balance between upper and lower motor neuron involvement. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117:1260-1265.
4. Baker, S. N. et al., Task related variation in corticospinal output evoked by transcranial magnetic stimulation in the macaque monkey. *J. Physiol.* 1995;488(Pt 3), 795-801.
5. Bracco L. Et al., Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy. *Acta Neurol Scand* 1979;60:112-24.
6. Brooks BR. El Escorial world federation of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on motor neuron diseases/amyotrophic lateral sclerosis of the world federation of neurology research group on neuromuscular diseases and the El Escoria "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J. Neurol Sci* 1994;124: 96-107.
7. Burke, D. et al. Excitability of human axons. *Clin Neurophysiol.* 2001;112, 1575-1585.
8. Carvalho, M. et al., F-Waves and the corticospinal lesion in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other neuron motor disorders* 2002 3, 131-136.
9. Carvalho, M. et al., Motoneuron firing in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers en Human Neuroscience.* 2014; 8, 1-14.

10. Cornblath DR, et al., Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1992; 15(10):1111-5.
11. Drory, Vivian E. Et al., Electrophysiologic evaluation of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other neuron motor disorders* 2001 2, 147-152.
12. Dumitru D. Amato, AA. Zwarts M. (2002). *Electrodiagnostic Medicine*. Second edition. Philadelphia. Ed. Hanley & Belfus.
13. Eisen A, Weber M. The motor cortex and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2001;24:564-73.
14. Fisher MA. AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve* 1992;15(11): 1223-33.
15. Jian Fang. Et al., F Wave Study in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Assessment of Segmental Motoneuronal Dysfunction. *Chinese Medical Journal* 2015; 128:1738-1742.
16. Joao Costa, MD. Et al., Awji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 11:1410-1416.
17. Koerner DR. Amyotrophic lateral sclerosis on guam: a clinical study and review of the literature. *Ann Intern Med* 1952;37:1204-20.
18. Lemon, R. N. What drives corticospinal output? *F1000 Biol. Rep.* 2010;2:51.
19. Martínez HR. Et al. Esclerosis lateral amiotrófica. Contribución de la Neurología Mexicana de 1998 a 2014. *Rev Mex Neuroci* noviembre-diciembre, 2014;15(6):355-362.
20. Martínez HR. Et al., Survival and clinical features in Hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic. Lateral Sclerosis* 2011;12:199-205.
21. Muir, R.B., and Lemon, R. N. Corticoespinal neurons with special role in precision grip. *Brain Res.* 1983;261, 312-316.
22. Nihei, K. et al., Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neuropathol.* 1993;86, 55-64.
23. Preston, DC, Shapiro, BE. (2013). *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Third edition. China. Ed. Elsevier.
24. Quallo, M. M., et al., The activity of primary motor cortex corticospinal neurons during tool use by macaque monkeys. *J. Neurosci.* 2012;32,17351-17364.
25. Rowland LP. Ten central themes in a decade of ALS research. In: Rowland LP editor. *Advances in neurology: amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases*. New York: Raven Press;1991. P.3-23.
26. Shekleton JA, Flynn-Evans EE, Miller B, et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning. *Sleep.* 2014;37(1):107-16.
27. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:659-62.
28. Turner MR, Kiernan MC. Does interneuronal dysfunction contribute to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotrophic Lateral Scler* 2012;13:245-50.
29. Vigneswaran, G., et al., M1 corticoespinal mirror neurons and their role on movement suppression during action observation. *Curr. Biol.* 2013;23,236-243.
30. Vuic, S., and Kiernan, M.C. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2013;116,561-575.

14. APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se consideró necesaria la realización de consentimiento informado ya que la información se obtuvo de estudios neurofisiológicos realizados previamente. Específicamente la neuroconducción con determinación de ondas F no constituyen un procedimiento invasivo, no ponene en riesgo la vida e integridad del paciente.

15. APÉNDICE 2: ABREVIATURAS UTILIZADAS

ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

ms: milisegundos

mV: milivoltios

NMI: neurona motora inferior.

NMS: neurona motora superior.

PAMC: potencial de acción muscular compuesto, también se denomina onda M.

SNC: sistema nervioso central.

uV: microvoltios

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

1a.	<u>Abril-Junio de 2017</u>	<u>70</u> %
2a.	<u>Julio de 2017</u>	<u>80</u> %
3a.	<u>Julio-Agosto de 2017</u>	<u>100</u> %

FECHA DE INICIO PROGRAMADA: Marzo 2017
MES AÑO

FECHA DE INICIO REAL: Mayo 2017
MES AÑO

FECHA DE TERMINACIÓN PROGRAMADA: Junio 2017
MES AÑO

FECHA DE TERMINACIÓN REAL: Julio 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>

Ciudad de México a los 4 días del mes de Mayo del año 2017

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 "Facilitación y características morfológicas de las ondas F como indicadores indirectos de afección a motoneurona superior en pacientes con esclerosis lateral amiotrofica", elaborado de acuerdo al formato oficial, firmado por todos los autores. Original y cuatro copias.
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 encargará 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.

A T E N T A M E N T E

Nombre y firma del Investigador Principal

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

Título del proyecto: "Facilitación y características morfológicas de las ondas F como indicadores indirectos de afectación a motoneurona superior en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica".

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

Se vincula en establecer una herramienta adicional que facilite el diagnóstico de ELA para la rápida planeación de un tratamiento integral que favorezca una mejor calidad de sobrevivencia del paciente.

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

Se vincula al establecer un diagnóstico temprano de ELA que lleve a la rápida inclusión de los pacientes en estudios de investigación dirigidos a encontrar un tratamiento que significativamente prolongue la sobrevivencia o, en el mejor de los casos detenga la progresión de la enfermedad.

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

Se vincula al mejorar la atención médica estableciendo un diagnóstico temprano, disminuyendo la necesidad de repetir estudios neurofisiológicos, cuando el primero no es concluyente y reduciendo los errores diagnósticos que llevan a un gasto innecesario de recursos médicos.

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

Se vincula al facilitar el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica a través de un estudio neurofisiológico ya incluido en el protocolo de rutina de la enfermedad de motoneurona y que no amerita incrementar el uso de recursos financieros del instituto.

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

Línea de investigación en utilidad de los estudios Neurofisiológicos.

Fecha: 04 de Mayo de 2017

Firma del investigador:

17. RESULTADOS

17.1 DESCRIPCIÓN DE LOS SUJETOS INCLUIDOS.

Se reunieron 83 pacientes en protocolo de estudio por sospecha de ELA, se excluyeron 8 pacientes con ELA variante Vulpian y 2 con variante Mills, de tal forma que la muestra de 73 pacientes se conformó por 57 pacientes (78%) con ELA definitiva de forma clásica y 16 (22%) con ELA no definitiva (incluyendo en este apartado las ELAs probable, posible o sospecha), basados en los criterios de El Escorial.

De la población de estudio con ELA (n 73), 39 (53.4%) fueron hombres y 34 mujeres (46.6%). El promedio de edad fue de 51.58 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 1 a 300 meses (23.3 meses en promedio). El lugar de nacimiento más frecuente de los pacientes fue la Ciudad de México en el 41%, Estado de México en el 15 % y en tercer lugar Puebla en el 6.8 %, esto debido a la cercanía de dichos lugares con el hospital cede del estudio.

Asimismo, incluimos un grupo de 26 controles sanos (13 hombres y 13 mujeres), de 32.53 años \pm 4 DS (23 a 39 años) de edad.

17.2 FACILITACIÓN DE LA ONDA F EN PACIENTES CON ELA Y SIGNOS DE NEURONA MOTORA SUPERIOR (NMS) POR EXPLORACIÓN FÍSICA.

De los 73 pacientes reunidos se clasificaron 2 grupos, ELA definitiva y ELA no definitiva y se agregó un grupo control. En todos los pacientes se exploró la onda F en nervios: mediano, cubital, tibial y peroneo de ambas extremidades, siendo en total 8 nervios por cada paciente.

Se obtuvieron las ondas F facilitadas y no facilitadas y se correlacionaron con la presencia o ausencia de signos de NMS por exploración física, esperando que la presencia de facilitación de las ondas F sea significativa en el grupo de ELA definitiva con signos de NMS. Se consideró onda F facilitada cuando se obtiene con menor intensidad del estímulo eléctrico (medido en voltios) que el necesario para obtener la onda M, o cuando el ratio onda F/onda M para la intensidad del estímulo es menor a 1. Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de extremidades evaluadas	114	32	52
No. de ondas F obtenidas	81 (71%)	22(67%)	52 (100%)
No. de ondas F facilitadas	66 (81%)	16 (73%)	34 (65%)
Con NMS	53 (80%)	14 (87.5%)	0
Sin NMS	13 (20%)	2 (12.5%)	34 (100%)
No. de ondas F no facilitadas	15 (19%)	6 (27%)	18 (35%)
Con NMS	9 (60%)	5 (83%)	0
Sin NMS	6 (40%)	1 (17%)	18 (100%)

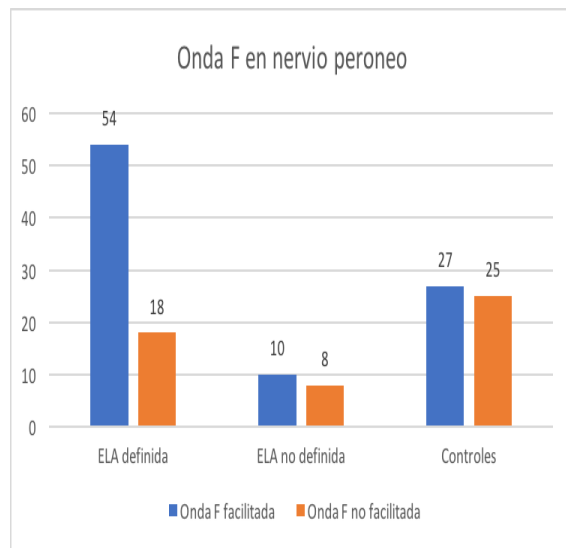
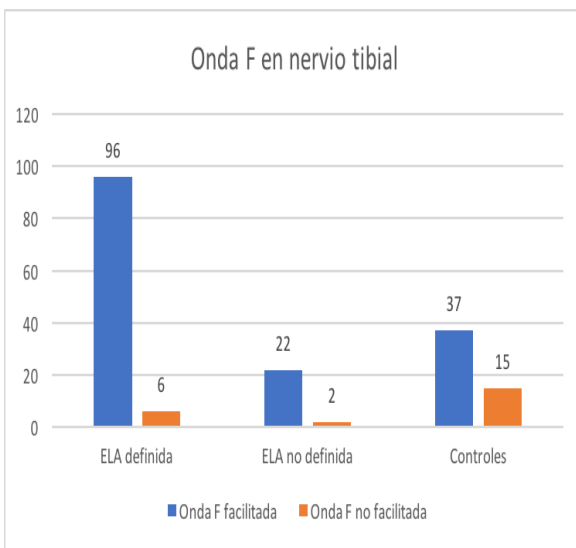
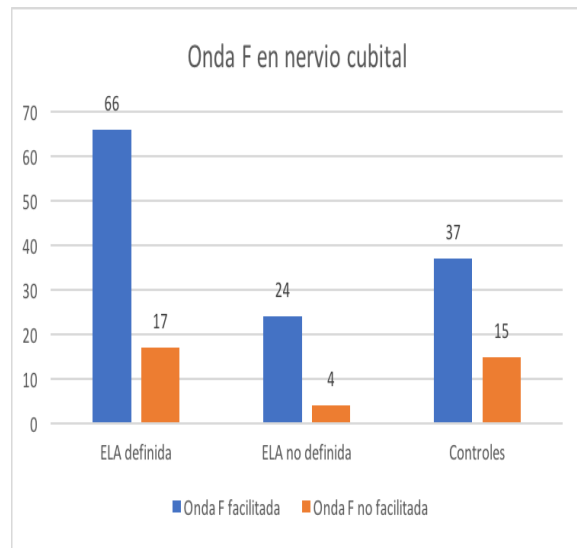
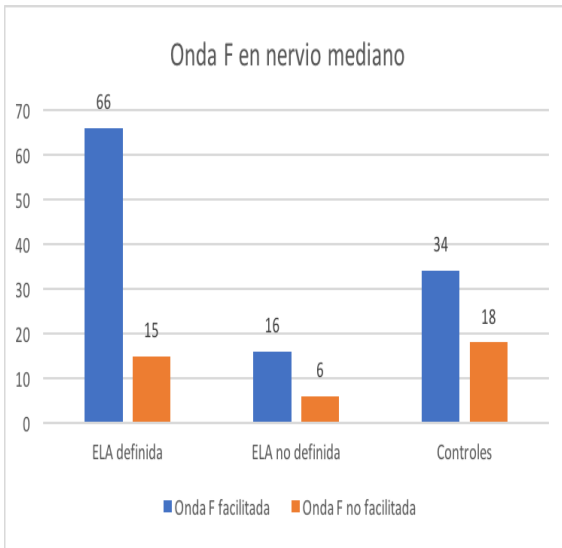
	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de extremidades evaluadas	114	32	52
No. de ondas F obtenidas	83 (73%)	28 (87.5%)	52 (100%)
No. de ondas F facilitadas	66 (80%)	24 (86%)	37 (71%)
Con NMS	52 (79%)	21 (87.5%)	0
Sin NMS	14 (21%)	3 (12.5%)	37 (100%)
No. de ondas F no facilitadas	17 (20%)	4 (14%)	15 (29%)
Con NMS	10 (59%)	1 (25%)	0
Sin NMS	7 (41%)	3 (75%)	15 (100%)

	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de extremidades evaluadas	114	32	52
No. de ondas F obtenidas	102 (89%)	24 (75%)	52 (100%)
No. de ondas F facilitadas	96 (94%)	22 (92%)	37 (71%)
Con NMS	83 (86%)	19 (86%)	0
Sin NMS	13 (14%)	3 (14%)	37 (100%)
No. de ondas F no facilitadas	6 (6%)	2 (8%)	15 (29%)
Con NMS	6 (100%)	0	0
Sin NMS	0	2 (100%)	25 (100%)

	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de extremidades evaluadas	114	32	52
No. de ondas F obtenidas	72 (63%)	18 (56%)	52 (100%)
No. de ondas F facilitadas	54 (75%)	10 (56%)	27 (52%)
Con NMS	48 (89%)	9 (90%)	0
Sin NMS	6 (11%)	1 (10%)	27 (100%)
No. de ondas F no facilitadas	18 (25%)	8 (44%)	25 (48%)
Con NMS	17 (94%)	5 (62.5%)	0
Sin NMS	1 (6%)	3 (37.5%)	25 (100%)

Sobre los resultados obtenidos en las tablas previas, mediante Chi cuadrada se calculó únicamente en el grupo de pacientes con ELA definitiva, el valor de P para los pacientes con y sin F facilitada en relación a presencia o ausencia de signos de NMS. Para el nervio mediano se obtuvo una P de 0.105, nervio cubital 0.119, nervio tibial P de 1 y para el peroneo P de 0.671, por tanto en pacientes con ELA definitiva, la onda F facilitada no es estadísticamente significativa para asociarla a la presencia de signos de NMS por exploración física.

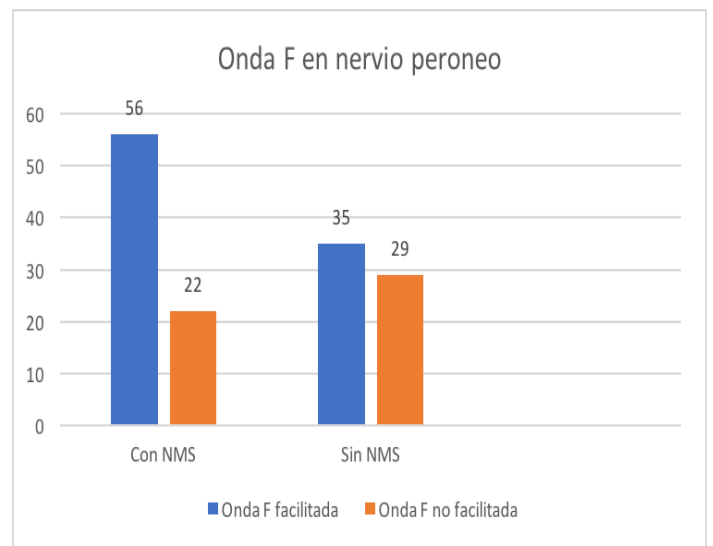
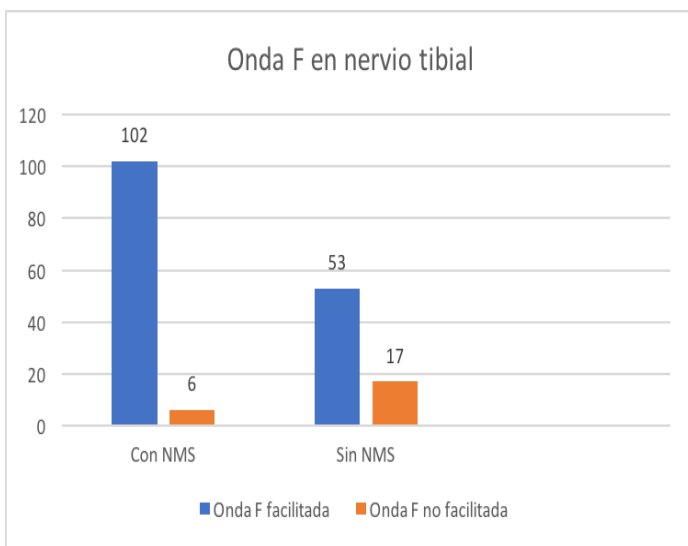
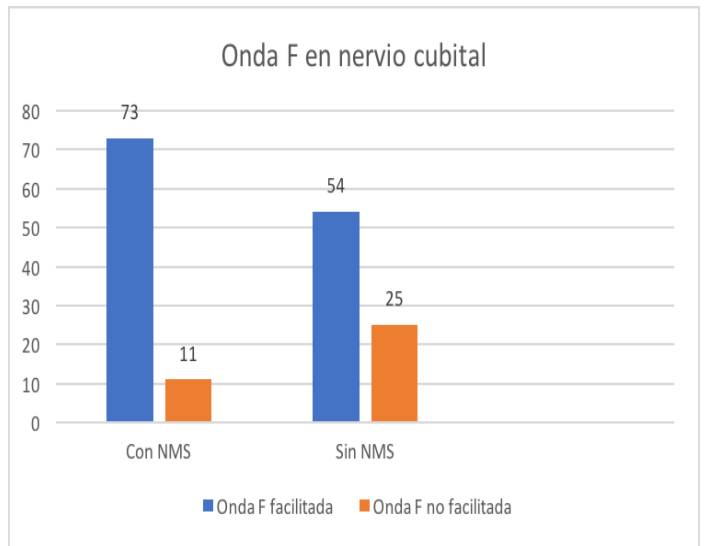
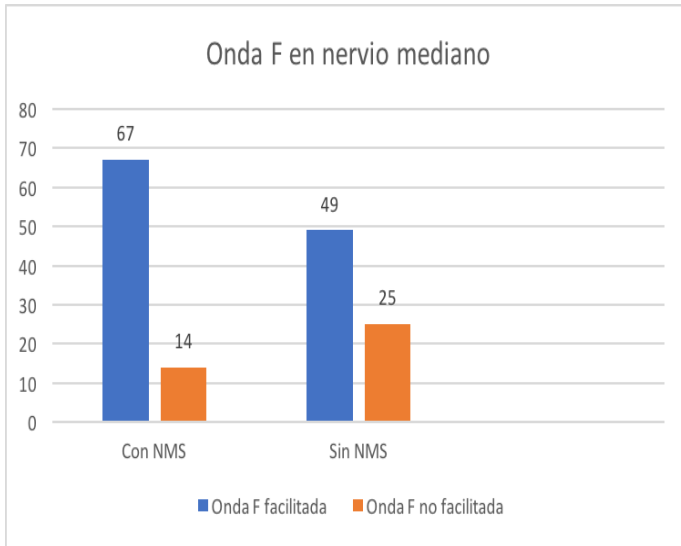
Posteriormente se calculó la significancia de la presencia de onda F facilitada en cada uno de los grupos: ELA definitiva, ELA no definitiva y controles. Los resultados se muestran a continuación:



	Mediano	Cubital	Tibial	Peroneo
Valor de P	0.110	0.287	0.000	0.022

De tal forma que la P significativa para nervios tibial y peroneo señala que presencia de onda F facilitada se asocia a diagnóstico de ELA definitiva, no así para los nervios mediano y cubital.

Posteriormente sobre el total de las ondas F facilitadas en los 3 grupos, se calculó si su presencia tenía asociación a signos de NMS por exploración física, los resultados para cada nervio se muestran en los siguientes gráficos:



Los valores de P para las tablas anteriores son:

	Mediano	Cubital	Tibial	Peroneo
Valor de P	0.018	0.004	0.000	0.034

Por lo que en todos los nervios explorados, el encontrar onda F facilitada se asocia significativamente a signos de NMS por exploración física.

17.3 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LAS ONDAS F.

Se analizaron las características morfológicas de amplitud, latencia, persistencia y cronodispersión de las ondas F en los 3 grupos y se correlacionaron con la presencia o ausencia de signos de NMS por exploración física. En sujetos sanos es conocido que la amplitud de la onda F sea el 5% de la amplitud de la la onda M; ante la facilitación de la onda F por afección a NMS, se espera que la amplitud de la onda F sea mayor al porcentaje mencionado.

A continuación se muestra el comportamiento de las distintas características de la onda F para cada nervio:

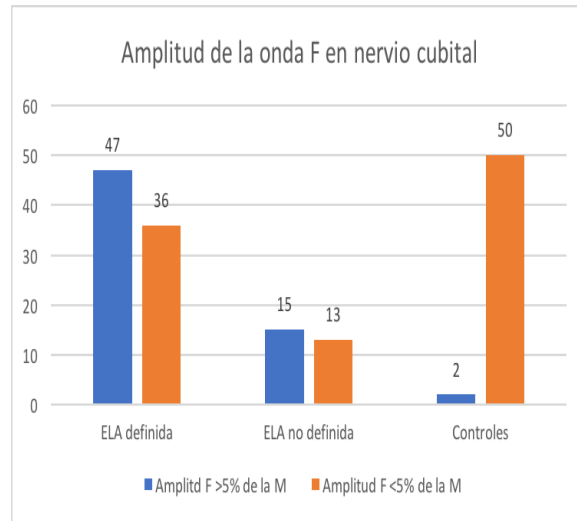
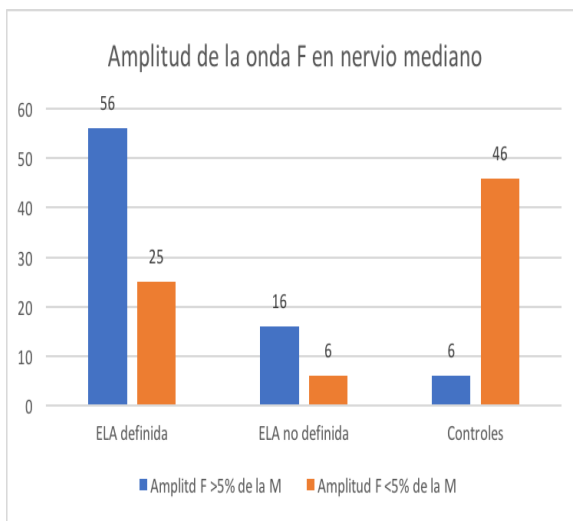
TABLA 5. CARACTERISTICAS DE LAS ONDAS F, CON Y SIN SIGNOS DE NMS EN NERVIOS MEDIANOS			
	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de ondas F con amplitud mayor al 5% de la M			
Total	56 (69%)	16 (72%)	6 (12%)
Con NMS	45 (80%)	13 (81%)	-
Sin NMS	11 (20%)	3 (19%)	6 (100%)
No. de ondas F con amplitud menor al 5% de la M.			
Total	25 (31%)	6 (27%)	46 (88%)
Con NMS	17 (68%)	6 (100%)	-
Sin NMS	8 (32%)	-	46 (100%)
Latencia promedio (ms)			
Total	26.9 (81 "F")	29.87 (22 "F")	24.5 (52 "F")
Con NMS	27.7 (62)	30.12 (19)	-
Sin NMS	24.4 /19)	28.3 (3)	24.5 (52)
Persistencia promedio (%)			
Total	68 (81 "F")	69 (22 "F")	92 (52 "F")
Con NMS	74 (62)	77 (19)	-
Sin NMS	48 (19)	17 (3)	92 (52)
Cronodispersión promedio(ms)			
Total	2.46 (77 "F")	2.09 (20 "F")	3.84 (52 "F")
Con NMS	2.3 (59)	2.14 (19)	-
Sin NMS	2.98 (18)	1 (1)	3.84 (52)

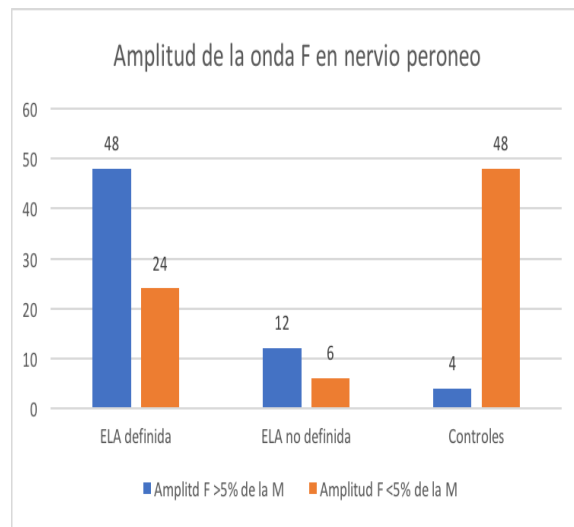
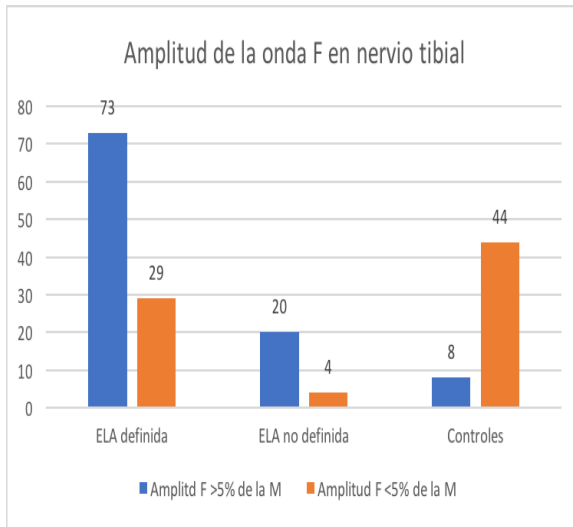
TABLA 6. CARACTERISTICAS DE LAS ONDAS F, CON Y SIN SIGNOS DE NMS EN NERVIOS CUBITALES			
	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de ondas F con amplitud mayor al 5% de la M			
Total	47 (57%)	15 (54%)	2 (3.8%)
Con NMS	37 (79%)	10 (67%)	-
Sin NMS	10 (21%)	5 (33%)	2 (100%)
No. de ondas F con amplitud menor al 5% de la M			
Total	36 (43%)	13 (46%)	50 (96%)
Con NMS	25 (69%)	12 (92%)	-
Sin NMS	11 (31%)	1 (8%)	50 (100%)
Latencia promedio (ms)			
Total	27.36 (83 "F")	27.27 (28 "F")	24.62 (52 "F")
Con NMS	27.71 (62)	27.18 (22)	-
Sin NMS	25.84 (21)	27.63 (6)	24.62 (52)
Persistencia promedio (%)			
Total	75 (83 "F")	73 (28 "F")	98 (52 "F")
Con NMS	78 (62)	82 (22)	-
Sin NMS	64 (21)	42 (6)	98 (52)
Cronodispersión promedio (ms)			
Total	2.82 (79 "F")	2.79 (28 "F")	3.17 (52 "F")
Con NMS	2.86 (59)	2.72 (22)	-
Sin NMS	2.69 (20)	3.05 (6)	3.17 (52 "F")

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LAS ONDAS F, CON Y SIN SIGNOS DE NMS EN NERVIOS TIBIALES			
	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de ondas F con amplitud mayor al 5% de la M			
Total	73 (72%)	20 (83%)	8 (15%)
Con NMS	65 (89%)	17 (85%)	-
Sin NMS	8 (11%)	3 (15%)	8 (100%)
No. de ondas F con amplitud menor al 5% de la M			
Total	29 (28%)	4 (17%)	44 (85%)
Con NMS	24 (83%)	2 (50%)	-
Sin NMS	5 (17%)	2 (50%)	44 (100%)
Latencia promedio (ms)			
Total	48.2 (102 "F")	47.49 (24 "F")	45.61 (52 "F")
Con NMS	48.41 (89)	49.97 (19)	-
Sin NMS	46.81 (13)	45.66 (5)	45.61 (52)
Persistencia promedio (%)			
Total	95 (102 "F")	98 (24 "F")	100 (52 "F")
Con NMS	95 (89)	98 (19)	-
Sin NMS	95 (13)	96 (5)	100 (52)
Cronodispersión promedio (ms)			
Total	4.66 (102 "F")	4.69 (24 "F")	4.55 (52 "F")
Con NMS	4.59 (89)	4.24 (19)	-
Sin NMS	5.18 (13)	6.4 (5)	4.55 (52)

TABLA 8. CARACTERISTICAS DE LAS ONDAS F, CON Y SIN SIGNOS DE NMS EN NERVIOS PERONEOS			
	ELA DEFINIDA	ELA NO DEFINIDA	CONTROLES
No. de ondas F con amplitud mayor al 5% de la M			
Total	48 (67%)	12 (67%)	4 (8%)
Con NMS	42 (88%)	11 (92%)	-
Sin NMS	6 (12%)	1 (8%)	4 (100%)
No. de ondas F con amplitud menor al 5% de la M			
Total	24 (33%)	6 (33%)	48 (92%)
Con NMS	23 (96%)	3 (50%)	-
Sin NMS	1 (4%)	3 (50%)	48 (100%)
Latencia promedio (ms)			
Total	47.32 (72 "F")	46.4 (18 "F")	44.87 (52 "F")
Con NMS	47.67 (65)	48.08 (14)	-
Sin NMS	44.1 (7)	40.5 (4)	44.87 (52)
Persistencia promedio (%)			
Total	58 (72 "F")	55 (18 "F")	62 (52 "F")
Con NMS	59 (65)	52 (14)	-
Sin NMS	47 (7)	65 (4)	62 (52)
Cronodispersión promedio (ms)			
Total	3.93 (71 "F")	3.19 (18 "F")	5.01(52 "F")
Con NMS	3.94 (64)	3.06 (14)	-
Sin NMS	3.85 (7)	3.65 (4)	5.01 (52)

La amplitud de la onda F fue mayor al 5 % de la amplitud de la onda M estadísticamente significativa en los 4 nervios de los pacientes con ELA definida, como se muestra a continuación:





	Mediano	Cubital	Tibial	Peroneo
Valor de P	0.000	0.000	0.000	0.000

En cuanto a la latencia promedio en que aparece la onda F, en el grupo de ELA definida, todos los que tuvieron signos de NMS por exploración física presentaron una latencia mayor respecto a los que no tenían signos de NMS. Para nervio mediano fue de 27.7 ms vs 24.4 ms, nervio cubital 27.71 vs 25.84 ms, nervio tibial 48.41 vs 46.81 ms y nervio peroneo 47.67 vs 44.1 ms. Así mismo la latencia promedio de la onda F en el grupo de NMS también fue mayor a la latencia promedio total (considerando ambos grupos, con y sin NMS).

En persistencia promedio de pacientes con ELA definida, la onda F tuvo mayor porcentaje de persistencia en el grupo de los que manifestaban NMS vs sin NMS, excepto para el nervio tibial donde la persistencia fue del 95% para ambos grupos. Para el nervio mediano hubo una persistencia de 74% en grupo de NMS vs 48% en el grupo sin NMS, para nervio cubital 78 vs 64% y para el peroneo 59 vs 47%. El mismo comportamiento se observó si se comparaba el porcentaje de persistencia de la onda F en el grupo con NMS vs el porcentaje total (grupos con y sin NMS) de persistencia de onda F.

En cronodispersión promedio la tendencia entre grupos de ELA definida con y sin NMS no fue siempre la misma, así mismo comparando cronodispersión promedio en grupo con NMS vs cronodispersión promedio de ambos grupos.

17.4 RATIO F/M PARA LA INTENSIDAD DEL ESTÍMULO EN CORRELACIÓN CON EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ELA DEFINIDA.

Se asoció el tiempo de evolución de la ELA definida al momento del diagnóstico, con el promedio del ratio F/M para la intensidad del estímulo, en presencia o ausencia de signos de NMS, debido a que,

a mayor tiempo de evolución y severidad de la enfermedad, la degeneración axonal cesa la facilitación de la onda F.

Los resultados se muestran en las siguientes 2 tablas (se excluyó un paciente con 300 meses de evolución):

	1-6 meses	7-12 meses	13-24 meses	25-48 meses
Medianos	0.709	0.600	0.650	0.987
Cubitales	0.587	0.683	0.720	0.748
Tibiales	0.612	0.623	0.579	0.680
Peroneos	0.677	0.888	0.756	0.897

	1-6 meses	7-12 meses	13-24 meses	25-48 meses
Medianos	0.753	0.915	0.872	-
Cubitales	0.675	1.054	0.584	-
Tibiales	0.508	0.659	0.499	0.663
Peroneos	-	0.798	1.162	-

18. DISCUSION

No fue posible encontrar significancia estadística para establecer que en los pacientes con ELA definida, la presencia de onda F facilitada se asocia a signos de NMS como signo indirecto de afección a esta vía, sin embargo al analizar las variables de forma individual la presencia de onda F facilitada en nervios de extremidades inferiores se asocia a un diagnóstico de ELA definida.

Considerando el total de la población de estudio (ELA definida, ELA no definida y controles), en cualquiera de los pacientes y con exploración en cualquier nervio, la presencia de onda F facilitada se asocia a signos de NMS, cabe recordar que en los pacientes del grupo control ninguno presentó signos de NMS, sin embargo si hubo ondas F facilitadas, esto último ya se ha descrito como fisiológico en personas jóvenes. Por tanto corroboramos que en personas con ELA definida o no definida, la pérdida de interneuronas inhibitorias lleva a que las motoneuronas sobrevivientes se encuentren excitadas y se manifiesten ante un estímulo eléctrico con una despolarización facilitada y ante una exploración física con signos de NMS.

Fisiologicamente la amplitud de la onda F representa el 5% de la amplitud de la onda M, en nuestro estudio se vió que en todos los pacientes con ELA definida la amplitud de la onda F excede el 5% de la amplitud de la M con significancia estadística, esto se asocia a que debido a la pérdida de interneuronas inhibitorias en SNC y ante la

ausencia de degeneración axonal, las fibras nerviosas que todavía no sufren daño expresan mayor amplitud.

La onda F es más persistente al inicio de la patología, conforme evoluciona en tiempo, la degeneración axonal de cada nervio conlleva a la menor frecuencia de aparición de la misma.

En la etapa media de la enfermedad, cuando ya los signos de NMS están ausentes y predomina el daño axonal, las ondas F restantes, reflejo de las fibras nerviosas sobrevivientes, tienen menor latencia en comparación con la latencia promedio de las ondas F de aquellos pacientes en etapa inicial con predominio de NMS.

En el planteamiento del protocolo, respecto a la cronodispersión se esperaba que cuando la onda F está facilitada o cuando el paciente presenta signos de NMS, el grupo de fibras nerviosas sobrevivientes que ante el estímulo eléctrico se despolarizan, es casi siempre el mismo, por tanto la cronodispersión considerada la diferencia entre la latencia mínima y máxima de las ondas F evocadas, se vería reducida, sin embargo los resultados no fueron estadísticamente significativos.

También se esperaba que a menor tiempo de evolución de la enfermedad, la intensidad del estímulo eléctrico con que se obtiene la onda F respecto a la intensidad para obtener onda M (ratio F/M para la intensidad del estímulo), en pacientes con signos de NMS, fuera menor a 1 y conforme los pacientes tenían mayor tiempo de evolución el ratio era igual o mayor a 1, esta progresión lineal sólo se encontró en el nervio cubital, por lo que la facilitación de la onda F con mucho menor intensidad de estímulo eléctrico para su obtención fue vista en nervio cubital con 1 a 6 meses de evolución de la enfermedad y posteriormente se requirió un ascenso gradual de la intensidad del estímulo en los demás cortes en el tiempo.

19. CONCLUSIONES

La presencia de onda F facilitada se asocia al diagnóstico de ELA definitiva cuando se exploran los nervios tibial y peroneo.

Cuando se encuentra una onda F facilitada en un paciente con ELA definida, ELA probable, posible o sospecha, se asocia a signos de NMS en la exploración física.

Una amplitud de la onda F mayor al 5% de la amplitud de la onda M se asocia a diagnóstico de ELA definida en la exploración de cualquiera de los nervios mencionados en el estudio.

Los pacientes con ELA definida y signos de NMS expresan mayor latencia promedio y porcentaje de persistencia promedio, en relación con el mismo tipo de pacientes pero sin signos de NMS.

En pacientes con ELA definida de menor tiempo de evolución y signos de NMS, se requiere menor intensidad de estímulo eléctrico para evocar la onda F en nervio cubital en comparación con el mismo grupo de pacientes pero con mayor tiempo de evolución. No así para el resto de nervios explorados.