



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE  
NOVIEMBRE”**

No de Folio: 092.2022

**PRESENTACIÓN INICIAL Y TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA  
ATENDIDOS EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**



PRESENTA:  
**DR. FERNANDO CISNEROS FLORES**

ASESOR DE TESIS:  
**DR. VICTOR HUGO GÓMEZ ARIAS**



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2022



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.

**PRESENTACIÓN INICIAL Y TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ATENDIDOS EN EL CMN 20 DE  
NOVIEMBRE**

**No de Folio: 092.2022**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**AUTORIZACIONES**

---

**DRA DENISSE AÑORVE BAILÓN** SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA,  
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

---

**DR. PAUL MONDRAGON TERAN** COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN,  
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

---

**DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO**  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA  
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

---

**DR. VICTOR HUGO GOMRZ ARIAS**  
ASESOR DE TESIS

---

**DR. FERNANDO CISNEROS FLORES**  
AUTOR DE TESIS  
SERVICIO DE NEUROLOGIA, CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

## AGRADECIMIENTOS

---

DEDICADA A:

Mis padres, con su esfuerzo y dedicación lograron otorgarme los medios necesarios para poder emprender mi educación, sin ustedes no hubiese llegado hasta este punto de mi carrera, gracias por siempre estar para mí.

Mi mamá, gracias a tu amor y guía para tomar las decisiones correctas, me dejaste una enseñanza que nunca se me olvidará: poner primero las cosas importantes en la vida.

Mi papá, gracias a tu esfuerzo y amor forjaste en mí un modelo a seguir, siempre disfrutaré compartir tiempo contigo.

Mis hermanas, Diana y Lila con quien compartí una infancia feliz, gracias por su apoyo siempre estaré para ustedes.

Miriam, estos años a tu lado han sido de crecimiento constante, gracias por acompañarme, compartir tus días y construir conmigo un hogar en esta ciudad. Te amo.

Mis amigos, compañeros y maestros que durante el camino recorrido han influenciado y potencializado mis ganas de seguir adelante, siempre los recuerdo con una sonrisa en la cara.

## INDICE

---

1.- RESUMEN	06
2.- ABREVIATURAS	08
3.- INTRODUCCIÓN	09
4.- ANTECEDENTES	11
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
6.- JUSTIFICACIÓN	25
7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
8.- HIPÓTESIS	25
9.- OBJETIVOS	
9.1.- OBJETIVO GENERAL	25
9.2.- OBJETIVOS PARTICULARES	25
10.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	27
10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	27
10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	27
10.3 UNIVERSO DE TRABAJO	27
10.4 ESQUEMA DE SELECCIÓN	27
10.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
10.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
10.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	27
10.5 TIPO DE MUESTREO	28
10.6 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	28
10.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS	29
10.9 PROCEDIMEINTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
11.- ASPECTOS ÉTICOS	30
12.- CONFLICTO DE INTERESES	30
13.- CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	30
14.- PERSPECTIVAS	31
15.- DIFUSIÓN	31
16. RESULTADOS	32
17.- DISCUSIÓN	38

18.- CONCLUSIONES	39
19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

## 1.- RESUMEN

---

**Introducción:** Las enfermedades de neurona motora son una variedad de condiciones neurodegenerativas adquiridas y hereditarias que afectan, por completo o predominantemente, a las neuronas motoras. Entre las enfermedades de neurona motora, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es la más común<sup>1</sup>. La ELA familiar, definida como ELA en la que hay varios miembros de la familia afectados, representa aproximadamente el 10% de los casos; el 90% restante son esporádicos<sup>5</sup>. La fisiopatología es compleja y existen múltiples vías potenciales que pueden desempeñar un papel. El sello neuropatológico de la enfermedad es la agregación y acumulación de inclusiones proteínicas ubiquitinadas en las neuronas motoras. La ELA es una enfermedad heterogénea caracterizada por la degeneración tanto de la NMS como de la NMI. La presentación clínica inicial puede variar entre pacientes, algunos con inicio de debilidad en extremidades y otros con manifestaciones de debilidad bulbar con síntomas como disartria y disfonía. A pesar de que los síntomas primarios de la ELA son de disfunción motora, hasta el 50% de los pacientes desarrollan alteraciones del comportamiento y datos de deterioro cognitivo. La clasificación de la ELA puede variar según los criterios utilizados. Las definiciones se basan en el grado de afectación de las NMS y NMI, el sitio de inicio (inicio bulbar o espinal), el nivel de certeza del diagnóstico según los criterios revisados de El Escorial y heredabilidad<sup>2</sup>. El pronóstico de la ELA es muy variable, los indicadores de pronóstico negativo incluyen enfermedad de inicio bulbar o de inicio respiratorio, presencia de deterioro ejecutivo o DFT y pérdida de peso. Actualmente, la ELA no tiene cura. Se encuentran disponibles algunas opciones de terapias modificadoras de la enfermedad con eficacia limitada<sup>1</sup>. La atención multidisciplinaria prolonga la supervivencia, reduce el número de ingresos hospitalarios, acorta las estancias hospitalarias y aumenta la calidad de vida de los pacientes<sup>47</sup>.

**Objetivo:** Establecer la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

**Metodología:** Se trata de un estudio transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo. La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico de ELA atendidos en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE entre el 01.01.2006 y el 01.01.2021. Se revisarán y recolectarán datos de los expedientes electrónicos, la información se concentrará en los formatos de recolección de datos en formato de Excel. La prevalencia de error y retraso en el diagnóstico de pacientes con ELA se

determinará mediante el cociente de la frecuencia obtenida entre el total de la población estudiada. Posteriormente utilizaremos el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows para el análisis de la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

**Resultados:** Del total de pacientes con ELA registrados en la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de Neurología, se tomaron 81 pacientes. Se observó una relación en el sexo un 46.91% (n=38) de hombres y 53.09% (n=43) de mujeres, se obtuvo un promedio de edad de 65.81 años ( $\pm$ 11.91). Se hizo un registro de los síntomas presentados en los pacientes, entre ellos el deterioro cognitivo, alteraciones en el comportamiento, disfagia o disartria, insuficiencia respiratoria, síndrome de neurona motora superior, neurona motora inferior. La edad de presentación registrada en los pacientes fue de 56.44 años ( $\pm$ 12.39). Se registraron diagnósticos previos en el 42.12% de los pacientes (n=52), entre ellos los principales fueron mielopatía compresiva en un 29.41% (n=15), polineuropatía crónica 11.76% (n=6) y esclerosis múltiple en un 13.73% (n=7).

**Conclusiones:** Los síntomas clínicos de presentación de la enfermedad son concordantes con relación a lo referido en la literatura, con SNMI y afectación bulbar como los más comunes. Esto es dependiente del tiempo de detección de la patología, que a veces puede estar muy diferida a la aparición de los síntomas iniciales. El sexo no está relacionado con la aparición de síntomas, sin embargo, los síntomas respiratorios están fuertemente asociados con el desenlace de defunción en los pacientes.



## 2.- ABREVIATURAS

---

- CMN: Centro Médico Nacional.
- ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado.
- IBE: International Bureau for Epilepsy.
- CAMELICE: Capítulo Mexicano de la Liga Internacional para la epilepsia.
- ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- NMS: Neurona Motora Superior.
- NMI: Neurona Motora Inferior.
- DFT: Demencia Fronto Temporal.
- ECAS: Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- ECN: Estudios de Conducción Nerviosa.
- VCN: Velocidades de Conducción Nerviosa.
- EMG: Electromiografía.
- AMP: Atrofia Muscular Progresiva.
- ELP: Esclerosis Lateral Primaria.

### 3.- INTRODUCCIÓN

---

Las enfermedades de neurona motora son una variedad de condiciones neurodegenerativas adquiridas y hereditarias que afectan, por completo o predominantemente, a las neuronas motoras. La Neurona Motora Superior (NMS) reside en la corteza motora primaria y sus axones comprenden el tracto corticobulbar y el tracto corticoespinal. Entre las enfermedades de neurona motora, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es la más común<sup>1</sup>.

La incidencia global de ELA es de 2 a 3 por 100.000 personas, lo que lleva a una prevalencia de 4 a 5 por 100.000<sup>3</sup>. La ELA familiar, definida como ELA en la que hay varios miembros de la familia afectados, representa aproximadamente el 10% de los casos; el 90% restante son esporádicos<sup>5</sup>.

La fisiopatología es compleja y existen múltiples vías potenciales que pueden desempeñar un papel, entre ellas alteraciones en la homeostasis proteica, el metabolismo aberrante del ARN, el transporte nucleocitoplasmático y endosómico, el transporte endosómico y de vesículas, la estructura y función de los axones, la reparación del ADN, la excitotoxicidad, la degeneración de oligodendrocitos y la neuroinflamación, además de la disfunción mitocondrial. Estas vías probablemente interactúan y pueden variar en importancia individualmente en pacientes con ELA<sup>1</sup>. El sello neuropatológico de la enfermedad es la agregación y acumulación de inclusiones proteínicas ubiquitinadas en las neuronas motoras. Los procesos biológicos que conducen a la formación de estas inclusiones se han investigado intensamente pero no se conocen bien<sup>14</sup>.

La ELA es una enfermedad heterogénea caracterizada por la degeneración tanto de la NMS como de la NMI. La presentación clínica inicial puede variar entre pacientes, algunos con inicio de debilidad en extremidades y otros con manifestaciones de debilidad bulbar con síntomas como disartria y disfonía. A pesar de que los síntomas primarios de la ELA son de disfunción motora, hasta el 50% de los pacientes desarrollan alteraciones del comportamiento y datos de deterioro cognitivo. La clasificación de la ELA puede variar según los criterios utilizados. Las definiciones se basan en el grado de afectación de las NMS y NMI, el sitio de inicio (inicio bulbar o espinal), el nivel de certeza del diagnóstico según los criterios revisados de El Escorial y heredabilidad (enfermedad esporádica o familiar)<sup>2</sup>.

El pronóstico de la ELA es muy variable y se han generado algoritmos de pronóstico a partir de conjuntos de datos basados en la población y en los ensayos clínicos. Los indicadores de pronóstico negativo incluyen enfermedad de inicio bulbar o de inicio respiratorio, presencia de deterioro ejecutivo o DFT y pérdida de peso.

Actualmente, la ELA no tiene cura. Se encuentran disponibles algunas opciones de terapias modificadoras de la enfermedad con eficacia limitada<sup>1</sup>. El manejo de la ELA se logra mejor mediante un enfoque multidisciplinario, que comprende neurólogos, psicólogos, nutricionistas, neumólogos, fisioterapeutas y enfermeros especializados<sup>46</sup>. La atención multidisciplinaria prolonga la supervivencia, reduce el número de ingresos hospitalarios, acorta las estancias hospitalarias y aumenta la calidad de vida de los pacientes<sup>47</sup>.

## 4.- ANTECEDENTES

---

### **Introducción**

Las enfermedades de neurona motora son una variedad de condiciones neurodegenerativas adquiridas y hereditarias que afectan, por completo o predominantemente, a las neuronas motoras. La Neurona Motora Superior (NMS) reside en la corteza motora primaria y sus axones comprenden el tracto corticobulbar y el tracto corticoespinal. La neurona Motora Inferior (NMI), también conocidas como células del asta anterior, están localizadas en el núcleo motor en el tallo cerebral o en la materia gris de la médula espinal. Entre las enfermedades de neurona motora, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es la más común<sup>1</sup>.

La ELA es una enfermedad heterogénea caracterizada por la degeneración tanto de la NMS como de la NMI. La presentación inicial puede variar entre pacientes, algunos con inicio de debilidad en extremidades y otros con manifestaciones de debilidad bulbar con síntomas como disartria y disfonía. A pesar de que los síntomas primarios de la ELA son de disfunción motora, hasta el 50% de los pacientes desarrollan alteraciones del comportamiento y datos de deterioro cognitivo. La clasificación de la ELA puede variar según los criterios utilizados. Las definiciones se basan en el grado de afectación de las NMS y NMI, el sitio de inicio (inicio bulbar o espinal), el nivel de certeza del diagnóstico según los criterios revisados de El Escorial y heredabilidad (enfermedad esporádica o familiar)<sup>2</sup>.

### **Epidemiología**

La incidencia global de ELA es de 2 a 3 por 100.000 personas, lo que lleva a una prevalencia de 4 a 5 por 100.000<sup>3</sup>. Se cree que las personas de ascendencia no europea posiblemente tengan un riesgo relativo menor de contraer la enfermedad<sup>4</sup>. Los estudios en poblaciones de origen europeo han mostrado una incidencia bruta de >3 casos por 100.000 personas, pero la incidencia es menor en Asia oriental (~0,8 casos por 100.000 personas) y el sur de Asia (~0,7 casos por 100.000 personas). En algunas regiones (como Guam y la península de Kii en Japón), la incidencia reportada fue muy alta, pero se ha reducido sustancialmente en los últimos 30 años por razones que aún no están claras. En áreas donde diferentes poblaciones ancestrales viven en estrecha proximidad (como en América del Norte), la incidencia de ELA en poblaciones indígenas es baja (0,63 casos por cada 100.000 personas), mientras que las incidencias informadas en regiones de poblaciones relativamente homogéneas (como Irlanda, Escocia y las Islas Feroe) son altas (2,6

casos por cada 100.000 personas)<sup>2</sup>. El riesgo de ELA aumenta con la edad hasta la octava década, con una edad promedio de aparición a finales de los cincuenta y principios de los sesenta años<sup>3</sup>. La ELA familiar, definida como ELA en la que hay varios miembros de la familia afectados, representa aproximadamente el 10% de los casos; el 90% restante son esporádicos. Incluso en casos esporádicos, el riesgo general de enfermedad atribuible a la genética se acerca al 60%, y el 40% restante del riesgo está relacionado con factores ambientales<sup>5</sup>.

## **Causas de ELA**

**Genética.** La ELA se considera un trastorno genético complejo con un patrón de herencia mendeliano en algunos casos, pero sin antecedentes familiares discernibles en el resto. Los individuos con ELA probablemente porten una serie de variantes "en riesgo" que interactúan con factores ambientales a través de una serie de pasos teóricos que conducen a la manifestación de la enfermedad. Se cree que uno de estos pasos es el riesgo genético, pero aún no se ha definido la interacción de los factores ambientales que conducen a los pasos restantes. En ratones transgénicos, el trasfondo genético puede alterar la presentación fenotípica de ELA<sup>6</sup>, lo que sugiere que los fenotipos de enfermedades humanas también tienen una base genética y que las 'huellas dactilares' genómicas y epigenómicas podrían permitir la agrupación de diferentes manifestaciones fenotípicas en causas subyacentes discretas que podrían ser susceptibles de ser tratadas. Aunque  $\geq 30$  genes confieren un riesgo importante de ELA, la evidencia sugiere roles de herencia oligogénica (en la que un rasgo fenotípico está determinado por más de un gen) y de pleiotropía genética (en la que un solo gen tiene múltiples manifestaciones fenotípicas). Dentro de las poblaciones de ascendencia europea, hasta el 20% de las personas con ELA tienen antecedentes familiares de ELA o Demencia Fronto Temporal (DFT), y de estos, cuatro genes representan hasta el 70% de todos los casos de ELA familiar, a saber, C9orf72, TARDBP (que codifica la proteína de unión al ADN TAR 43, TDP43), SOD1 (que codifica la superóxido dismutasa) y FUS (que codifica la proteína de unión al ARN FUS)<sup>7</sup>. Sin embargo, incluso en el caso de estos genes de herencia mendeliana conocidos, las formas de ELA familiar a menudo se caracterizan por una penetrancia  $< 50\%$  y pleiotropía genética, con evidencia de herencia oligogénica y poligénica en individuos con enfermedad aparentemente esporádica<sup>8</sup>.

**Factores de riesgo ambientales y de estilo de vida.** Los primeros estudios epidemiológicos de regiones con una alta incidencia de ELA y demencia, como Guam y la península de Kii de Japón, sugirieron un papel de las neurotoxinas contenidas en las semillas de cícadas, incluida la  $\beta$ -metilamino-1-alanina, y se ha sugerido que la exposición a agua que contiene floraciones de cianobacterias contribuye al riesgo de ELA en individuos susceptibles<sup>9</sup>. Existe evidencia epidemiológica que sugiere que los altos niveles de actividad física/atletismo y la delgadez aumentan el riesgo de ELA<sup>10</sup>. Los datos emergentes sugieren que los deportes profesionales con riesgo de conmoción cerebral (p. ej., Fútbol soccer y fútbol americano) tienen el riesgo relativo más alto de ELA en comparación con los deportes sin riesgo de conmoción cerebral<sup>11</sup>. Una asociación también existe entre haber servido en el ejército de los EE.UU., además de otras ocupaciones que incluyen veterinario, peluquero y operador de planta de producción de energía<sup>12</sup>. Existe alguna evidencia de que la exposición a ciertos plaguicidas y disolventes orgánicos pueden plantear un riesgo ligeramente mayor de ELA, la mayoría de los informes son anecdóticos y probablemente se expliquen mejor por casualidad.<sup>13</sup>

### **Fisiopatología.**

Una teoría unificadora de la fisiopatología de la ELA sigue siendo difícil de alcanzar y, en última instancia, puede resultar imposible de obtener. Existen múltiples vías potenciales que pueden desempeñar un papel en la fisiopatología, entre ellas alteraciones en la homeostasis proteica, el metabolismo aberrante del ARN, el transporte nucleocitoplasmático y endosómico, el transporte endosómico y de vesículas, la estructura y función de los axones, la reparación del ADN, la excitotoxicidad, la degeneración de oligodendrocitos y la neuroinflamación, además de la disfunción mitocondrial. Estas vías probablemente interactúan y pueden variar en importancia individualmente en pacientes con ELA<sup>1</sup>. No se puede determinar por completo el grado relativo en que cada uno de estos factores contribuye a la fisiopatología, y sería erróneo suponer que están involucrados en todos los casos de ELA, ya que la enfermedad humana es heterogénea. No obstante, cada una de las áreas temáticas debe considerarse en detalle, ya que representan nuestra base de conocimiento actual de la fisiopatología de la ELA y son los impulsores de las iniciativas terapéuticas actuales y futuras<sup>2</sup>.

**Histopatología.** El sello neuropatológico de la enfermedad es la agregación y acumulación de inclusiones proteínicas ubiquitinadas en las neuronas motoras. Los procesos biológicos que conducen a la formación de estas inclusiones se han investigado intensamente pero no se conocen

bien<sup>14</sup>. En la mayoría de los subtipos de ELA, TDP43 es el componente principal de estas inclusiones (~97% de los pacientes con ELA), aunque las mutaciones en TARDBP son una causa poco común de ELA. Se pueden observar otros tipos de agregados de proteínas, como inclusiones de conglomerados neurofilamentosos hialinos, la acumulación de SOD1 mal plegada e inclusiones de TDP43 negativa. Aunque los agregados de proteínas son el sello distintivo de la ELA, los complejos de alto peso molecular que preceden a la formación de los agregados, en lugar de los propios agregados, podrían ser las especies tóxicas<sup>15</sup>. La eliminación de complejos de proteínas de mayor peso molecular podría mediar la propagación de la enfermedad de célula a célula, vinculando la progresión de la ELA a un mecanismo similar al priónico, como también se ha sugerido para las enfermedades mediadas por tau y sinucleína<sup>16</sup>. Las características patológicas macroscópicas de la ELA comprenden la atrofia del músculo esquelético, atrofia de la corteza motora y palidez y esclerosis de los tractos piramidales, junto con el adelgazamiento de los nervios hipoglosos y las raíces ventrales de la médula espinal. El examen microscópico suele revelar un agotamiento de  $\geq 50\%$  de las motoneuronas espinales y gliosis astrocítica difusa e infiltración microglial en la sustancia gris y blanca de la médula espinal. Se observa pérdida axonal, gliosis y palidez de la mielina en los tractos corticoespinales, y generalmente se observa gliosis astrocítica en la corteza motora, junto con un agotamiento variable de las neuronas motoras superiores. El músculo esquelético muestra características de denervación y reinervación, con agrupaciones de tipos de fibras y racimos de fibras atroficas angulares<sup>2</sup>.

**Mutaciones de C9orf72.** Al ser la causa más común de ELA familiar, las mutaciones en C9orf72 son de gran interés. Aunque la función de la proteína C9orf72 no está completamente aclarada, parece estar relacionada con el tráfico de membranas. Los pacientes con expansiones en la región de repetición de hexanucleótidos de C9orf72 producen menos ARNm y proteína C9orf72 que los pacientes con un número estándar de repeticiones (<30), lo que sugiere una haploinsuficiencia. La región de repetición de hexanucleótidos expandida puede producir múltiples proteínas de repetición dipéptido que forman agregaciones citosólicas, lo que generaría un mecanismo tanto de pérdida de función normal como de ganancia de función tóxica<sup>17</sup>.

**Alteración en el procesamiento de proteínas.** La agregación citosólica de proteínas mal plegadas y los procesos alterados de degradación de proteínas son características de casi todas las condiciones neurodegenerativas. De manera similar, múltiples proteínas mutadas asociadas con el desarrollo de ELA forman agregaciones intracelulares potencialmente patógenas. SOD1, el primer gen asociado con ELA, tiene un efecto negativo dominante probablemente debido a la acumulación de proteínas mutadas mal plegadas con efecto tóxico directo sobre la función celular

y efectos indirectos a través del deterioro de la degradación celular de proteínas en proteasomas y autofagolisosomas. También se han observado agregaciones de proteína SOD1 de tipo salvaje en pacientes con ELA esporádica<sup>1</sup>.

**Alteración en el procesamiento de ARN.** Con el descubrimiento de las inclusiones citoplasmáticas de TDP43 en la ELA, el procesamiento del ARN se convirtió en un área de interés importante en la patogénesis. TDP43 es una proteína de unión a ADN/ARN que participa en la transcripción, el corte y empalme del ARN y el transporte que, por lo general, se localiza exclusivamente en el núcleo. El descubrimiento del TDP43 citoplasmático desplazado generó preocupación por la pérdida de la función del TDP43 nuclear en el procesamiento del ARN o un efecto tóxico de los agregados citoplásmicos del TDP43, o una combinación de los dos. Evidencia más reciente ha sugerido que el empalme alterado del ARN nuclear puede afectar a las proteínas críticas involucradas en la función axonal<sup>18</sup>. FUS es otra proteína de unión al ARN asociada con la ELA, lo que respalda aún más la noción de que la vía de procesamiento del ARN es un factor importante en la neurodegeneración de la ELA<sup>19</sup>.

**Desregulación inmunológica/Inflamación.** Existe una clara evidencia de activación inmune en la ELA y una relación entre estados proinflamatorios y una progresión más rápida de la enfermedad. La microglía y los macrófagos activados se encuentran en la corteza motora y la médula espinal de pacientes con ELA<sup>20</sup>. Las microglías son las células inmunes residentes del sistema nervioso central y pueden tener una influencia proinflamatoria o antiinflamatoria sobre la respuesta inmune. Las citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-6) y un menor número de células T reguladoras (en comparación con las citotóxicas) se asocian con una progresión más rápida de la enfermedad. A pesar de estos hallazgos, múltiples ensayos de inmunosupresión no han logrado mostrar un efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad<sup>21</sup>.

Independientemente de los mecanismos subyacentes de la ELA, el resultado final es que la neurona motora no puede mantener sus proyecciones axonales, lo que conduce a la retracción axonal y la denervación de la célula diana. Para las MNI, esta retracción del axón da como resultado la denervación del músculo, pero para las NMS, esta retracción da como resultado la pérdida del control adecuado de las NMI, debilidad y espasticidad<sup>2</sup>. Además, es evidente una pérdida de redes neuronales importantes dentro de los dominios motores y dominios extramotors<sup>22</sup>. Como muchas de las proteínas codificadas por genes implicados en la ELA se expresan de forma ubicua, no está claro por qué las neuronas motoras son el tipo de célula más susceptible a los efectos adversos de estas mutaciones. El gran tamaño de las neuronas motoras y la necesidad de mantener sus proyecciones axonales largas podrían hacer que estas células sean más sensibles que otras a las



alteraciones metabólicas, pero otros subtipos neuronales, como las neuronas sensitivas, tienen proyecciones axonales aún más largas. Otros factores que podrían tener un papel son la alta expresión del receptor 4 de efrina tipo A y la metaloproteinasa de matriz 9 y la baja expresión de osteopontina y factor de crecimiento similar a la insulina 2 por las neuronas motoras, lo que podría limitar la dendritificación y la reparación axonal. Es de particular interés que, dentro del conjunto de neuronas motoras, las neuronas que establecen las unidades motoras de fatiga rápida mueren primero en ELA<sup>23</sup>, pero es necesario aclarar cómo esto se relaciona con los otros factores de vulnerabilidad.

### **Manifestaciones Clínicas**

El sello clínico de la ELA es la afectación de las NMS y NMI. Los pacientes pueden presentar síntomas predominantemente de disfunción de la NMS, y la afectación de las NMI solo se hace evidente en las etapas posteriores de la enfermedad<sup>24</sup>. Por el contrario, los pacientes pueden presentar inicialmente síntomas de disfunción de la NMS. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan enfermedad de inicio bulbar, que se caracteriza por disartria progresiva, seguida de disfagia y, a menudo, con labilidad emocional asociada. Hasta un 5% de los pacientes presentan problemas respiratorios, y estos suelen ser observados en consultas de cardiología y neumología antes de ser derivados a consultas de neurología<sup>25</sup>. En estos casos, los pacientes también pueden presentar una pérdida de peso inexplicable.

**Características motoras.** Aproximadamente el 70% de los pacientes con ELA presentan debilidad de las extremidades, que suele ser asimétrica y distal al inicio. El 25% de los pacientes presentan síntomas bulbares, que se manifiestan como dificultad para hablar, masticar o tragar. Los movimientos extraoculares se conservan hasta la etapa avanzada de la enfermedad. La naturaleza progresiva de los síntomas es un componente fundamental del diagnóstico. Los síntomas comienzan de manera insidiosa en una región afectada, progresan en esa región y se propagan a otras regiones. Los síntomas y signos motores se pueden clasificar en términos generales como de NMS o NMI y también pueden clasificarse por el segmento del cuerpo en el que ocurren. La debilidad de la NMS es causada por la pérdida de inhibición descendente en los tractos corticobulbar y corticoespinal y conduce a aumento del tono y espasticidad, lentitud de movimiento, aumento de los reflejos tendinosos y la presencia de reflejos patológicos. La debilidad de la NMI es causada por daño a la célula de la asta anterior o su axón y da como resultado debilidad motora pura, reflejos tendinosos reducidos, atrofia muscular, fasciculaciones y calambres. En el segmento bulbar, estos síntomas y signos pueden manifestarse como disartria y

disfagia, junto con debilidad facial. La disartria de la motoneurona superior o espástica se caracteriza por un habla lenta y tensa, a menudo con disfonía espástica. La disartria de la motoneurona inferior, o flácida, se caracteriza por debilidad de los músculos lingual, facial y palatino que causa un habla imprecisa, entrecortada e hipernasal. El laringoespasmó y la mordedura involuntaria de la mejilla o la lengua son síntomas adicionales de la neurona motora bulbar superior. La debilidad facial y la disfagia a menudo provocan sialorrea y dificultad para controlar las secreciones. La presencia de una disartria mixta espástica y flácida casi siempre es indicativa de ELA. Los calambres pueden ocurrir con frecuencia en las extremidades, la región torácica y el cuello y, a menudo, son provocados por una actividad que provoca la contracción y el acortamiento del músculo afectado<sup>1</sup>. Por lo general, se cree que la insuficiencia respiratoria se debe principalmente a una disfunción de la motoneurona inferior del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, lo que provoca dificultad para respirar, ortopnea, trastornos respiratorios del sueño, respiración paradójica y reducción del volumen vocal<sup>26</sup>.

**Afecto pseudobulbar.** El afecto pseudobulbar es un trastorno de la expresión emocional causado por la interrupción de las vías corticopontocerebelosas. Los pacientes describen risas o llantos que no está bajo control voluntario y son desproporcionados con su estado emocional interno; el bostezo excesivo también puede ser una característica de este síndrome. El afecto pseudobulbar no es específico de la ELA pero, cuando está presente en el contexto de una debilidad progresiva, puede apuntar a una causa neurogénica de la debilidad, distinguiéndola de otros trastornos neuromusculares<sup>27</sup>.

**Características cognitivas/conductuales.** En los últimos 30 años, múltiples estudios observacionales han sugerido que hasta la mitad de los pacientes con ELA tienen alteraciones cognitivas, que se manifiestan más comúnmente como disfunción ejecutiva<sup>28</sup>. Algunos pacientes pueden presentar un fenotipo puramente cognitivo o conductual compatible con DFT o un fenotipo mixto con cambios menores en el trastorno ejecutivo que progresan con el tiempo. La DFT es una de las características de presentación en 13% de los casos incidentes<sup>29</sup>, y ~30% de todos los pacientes recién diagnosticados tienen alguna evidencia de disfunción ejecutiva en el momento de la presentación<sup>30</sup>. La mayoría de los pacientes con ELA-DFT presentan la variante conductual de DFT, lo que demuestra desinhibición, falta de empatía, apatía y deterioro del funcionamiento ejecutivo, aunque también se han informado trastornos de la producción del lenguaje que se manifiestan como la variante no fluida/gramática de la afasia primaria progresiva<sup>31</sup>. Dependiendo de la población y el alcance de las pruebas cognitivas realizadas, la mayoría de los estudios han sugerido que hasta el 50% de los pacientes no presentan deterioro cognitivo durante el curso de la

enfermedad<sup>30</sup>. Los cambios de comportamiento son comunes en pacientes con ELA, siendo la apatía el síntoma más prevalente. Las evaluaciones detalladas de los cambios de comportamiento en pacientes con ELA utilizando una escala de comportamiento específica de la enfermedad (es decir, el Inventario de comportamiento de Beaumont) han sugerido que hasta el 40% de los pacientes con ELA recién diagnosticada tienen cambios de comportamiento que pueden agruparse en al menos cinco diferentes grupos que se asignan aproximadamente a redes y vías neuroanatómicas conocidas<sup>32</sup>.

### **Evaluación Diagnóstica.**

Hasta la fecha, no se dispone de una única prueba de diagnóstico para la ELA. El diagnóstico se basa en la combinación de características clínicas y electrofisiológicas y la exclusión de otras causas potenciales de estos hallazgos. En el examen clínico, se espera una combinación de signos de MNS y MNI, sin embargo aproximadamente el 15% de los pacientes presentan hallazgos aislados de MNI y una porción significativamente más pequeña (4%) presenta hallazgos aislados de la MNS<sup>1</sup>.

**Estudios de Conducción Nerviosa (ECN).** Deben realizarse estudios de Velocidad de Conducción nerviosa (VCN) y electromiografía (EMG). Los estudios de conducción nerviosa típicamente demuestran la preservación de las respuestas sensitivas con amplitudes motoras normales o reducidas. Como puede existir una polineuropatía sensitiva comórbida, las respuestas anormales no deben excluir el diagnóstico de ELA y deben considerarse en proporción a los hallazgos motores. Las respuestas motoras a menudo se conservan en la ELA temprana o de progresión lenta debido al brote colateral de las neuronas motoras restantes. La EMG con aguja debe mostrar signos de denervación activa (potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas) junto con denervación crónica en múltiples miotomas. Se pueden observar alteraciones electromiográficas limitadas de NMS en la enfermedad precoz o predominante de la motoneurona superior; sin embargo, esto debería hacer sospechar de una etiología alternativa (p. ej., radiculomielopatía cervical)<sup>1</sup>.

**Déficit cognitivo y alteraciones conductuales.** A pesar de que los parámetros estándar de diagnóstico y estratificación de la ELA no incluyen el estado cognitivo o conductual del paciente, se han diseñado varias herramientas de detección para identificar cambios cognitivos y de comportamiento, como el Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS), que ha sido validado en varios idiomas y se usa ampliamente, ya que tiene un alto grado de sensibilidad pero

menor grado de especificidad<sup>33</sup>. La detección de cambios cognitivos y conductuales es importante para los pacientes con ELA y sus cuidadores, ya que el deterioro ejecutivo se asocia con una evolución de enfermedad más rápida y los cambios conductuales se asocian con una mayor carga para el cuidador<sup>34</sup>.

**Biomarcadores.** Los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento y polipéptido pesado de neurofilamento fosforilado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ayudar a diferenciar a los pacientes con ELA de los que tienen diagnósticos diferenciales, incluida la mielopatía cervical, la neuropatía motora multifocal y la miositis por cuerpos de inclusión, con una sensibilidad y especificidad moderadas, y los niveles se correlacionan con progresión de la enfermedad<sup>35</sup>. Los estudios de resonancia magnética han reportado la degeneración del tracto corticoespinal, con una amplia participación de las regiones frontal y temporal y los ganglios basales en pacientes con ELA, en comparación con los controles. De hecho, la vulnerabilidad de la red selectiva de los "conectomas" estructurales y funcionales podría ser la base de las manifestaciones clínicas de la ELA, como la vulnerabilidad de los circuitos corticoespinal, orbitofrontal, orbitotemporal y frontoestriatal<sup>36</sup>. La presencia de alteración de la red en la ELA también está respaldada por estudios que utilizan electroencefalografía espectral<sup>37</sup> y los hallazgos de que los pacientes con diferentes grados de deterioro cognitivo tienen patrones significativamente diferentes de deterioro metabólico del lóbulo frontal cuando se evalúan mediante imágenes de PET con 18 F-fluorodesoxiglucosa<sup>38</sup>. Sin embargo, ni las imágenes ni la electroencefalografía espectral pueden proporcionar datos individualizados que puedan usarse como un biomarcador confiable de disfunción de la MNS o de deterioro cognitivo en pacientes con ELA.

### **Criterios Diagnósticos.**

Los criterios de El Escorial y Airlie House para el diagnóstico de ELA proveen categorías de certeza diagnóstica y se basan en<sup>41</sup>:

- La presencia de:
  - a) Evidencia de degeneración de la neurona motora inferior mediante examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico;
  - b) Evidencia de degeneración de la neurona motora superior por examen clínico; y
  - c) Progresión del síndrome motor dentro de una región o hacia otras regiones, según lo determinado por la historia o el examen; y,
- La ausencia de:
  - a) Evidencia electrofisiológica y patológica de otros procesos patológicos que podrían explicar los signos de degeneración de la motoneurona superior o inferior; y,

- b) Evidencia de neuroimagen de otros procesos patológicos que podrían explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados.

**Criterios de El Escorial:**

- **ELA definida:** signos de NMS y NMI en tres regiones.
- **ELA probable:** signos de NMS y NMI en al menos dos regiones, con signos de NMS rostrales (arriba) a signos de NMI.
- **ELA posible:** signos de la NMS y NMI en una región, signos de la NMS solos en dos o más regiones, o signos de la NMI por encima de los signos de la NMS.
- **Sospecha de ELA\*:** signos de NMI en solo dos o más regiones.

**Criterios de Airlie House:**

- **ELA clínicamente definida:** evidencia clínica sola de signos de NMS y NMI en tres regiones.
- **ELA clínicamente probable:** evidencia clínica sola de signos de NMS y NMI en al menos dos regiones con algunos signos de NMS rostrales a los signos de NMI.
- **ELA clínicamente probable-apoyada en laboratorio:** signos clínicos de disfunción de la NMS y NMI en una sola región, o signos de la NMS solos en una región con signos de la NMI definidos por criterios de EMG en al menos dos extremidades, junto con una aplicación adecuada de protocolos de laboratorio clínico y de neuroimagen para excluir otras causas.
- **ELA posible:** signos clínicos de disfunción de la NMS y NMI en una sola región, o signos de la NMS solos en dos o más regiones; o signos de la NMI rostrales a los signos de la NMS y no se puede probar el diagnóstico de ELA respaldada por laboratorio clínicamente probable.

\* Esta categoría ha sido eliminada de los criterios revisados de El Escorial.

**Diagnóstico Diferencial.**

El diagnóstico diferencial en pacientes con presentación bulbar pura, NMS pura o NMI pura incluye variantes de ELA, imitadores tratables y trastornos con un pronóstico más benigno<sup>39</sup>. Otras formas de enfermedad de las motoneuronas incluyen la Atrofia Muscular Progresiva (AMP) (es decir, la degeneración exclusiva de las NMI) y la Esclerosis Lateral Primaria (ELP) (es decir, la degeneración exclusiva de las NMS). Algunos pacientes con AMP tienen mutaciones en genes

asociados con ELA<sup>40</sup>. De manera similar, los pacientes con ELP pueden tener un miembro de la familia con ELA, y la mayoría de las autopsias de pacientes con ELP muestran signos sutiles de patología de ELA en las NMI dentro del tronco del encéfalo y la médula espinal<sup>39</sup>. Varias afecciones tienen características de presentación similares a la ELA y deben considerarse en el diagnóstico diferencial, incluida la mielopatía cervical, la neuropatía motora multifocal, la miastenia grave, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y la miositis por cuerpos de inclusión. Las características que deben alertar sobre un posible síndrome mímico incluyen la presentación con hallazgos simétricos, respuestas plantares extensores prominentes (que deben suscitar sospechas de mielopatía cervical) y la presencia de cambios sensitivos. Si bien los síntomas sensitivos son comunes en la ELA, la evidencia clínica de pérdida sensitiva es atípica. Además, la presencia de debilidad sustancial en ausencia de emaciación (que es común en la neuropatía motora multifocal y la miastenia gravis) y la afectación desproporcionada del cuádriceps (que es común en la miositis por cuerpos de inclusión) podrían indicar la presencia de un síndrome imitador de ELA. Dado que la ELA es una enfermedad progresiva, el hecho de que la enfermedad no progrese durante meses también debería desencadenar un nuevo replantamiento<sup>42</sup>.

### **Pronóstico**

Se han descrito varios sistemas de estadificación diferentes para la ELA<sup>43</sup>, incluido el sistema de King, que se basa en el número de regiones afectadas del cuerpo, y el sistema Milano-Torino (MITOS), que se basa en una escala clínica. El pronóstico de la ELA es muy variable y se han generado algoritmos de pronóstico a partir de conjuntos de datos basados en la población y en los ensayos clínicos. Los indicadores de pronóstico negativo incluyen enfermedad de inicio bulbar o de inicio respiratorio, presencia de deterioro ejecutivo o DFT y pérdida de peso. Se han informado varios marcadores bioquímicos de pronóstico, incluidos urato sérico, creatinina sérica, cloruro sérico y niveles elevados de neurofilamento sérico y en el LCR<sup>44</sup>. Empeoramiento de la función respiratoria, evaluado midiendo la capacidad vital lenta, la capacidad vital forzada y la presión inspiratoria nasal por inhalación, también se correlacionan con una corta supervivencia<sup>45</sup>.

### **Tratamiento.**

Actualmente, la ELA no tiene cura. Se encuentran disponibles algunas opciones de terapias modificadoras de la enfermedad con eficacia limitada<sup>1</sup>. El manejo de la ELA se logra mejor

mediante un enfoque multidisciplinario, que comprende neurólogos, psicólogos, nutricionistas, neumólogos, fisioterapeutas y enfermeros especializados<sup>46</sup>. La atención multidisciplinaria prolonga la supervivencia, reduce el número de ingresos hospitalarios, acorta las estancias hospitalarias y aumenta la calidad de vida de los pacientes<sup>47</sup>.

**Terapias modificadoras de la enfermedad.** Aunque se han estudiado más de 50 fármacos con diferentes mecanismos de acción para el tratamiento de la ELA, solo dos compuestos (riluzol y edaravona) han salido al mercado. El riluzol fue el primer tratamiento aprobado por la FDA para la ELA y, aunque no se conoce bien el mecanismo de acción, se especula que reduce la neurotransmisión glutamatérgica al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje en las neuronas presinápticas. En el ensayo original, el riluzol aumentó la supervivencia en 3 meses, después de 18 meses de tratamiento, en comparación con el placebo, pero no tuvo un efecto significativo sobre la fuerza muscular<sup>48</sup>. El riluzol es un fármaco relativamente seguro, aunque los efectos adversos más comunes son un aumento de las enzimas hepáticas y astenia; y se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática fulminante y pancreatitis. Además de la forma tradicional en comprimidos del fármaco, en algunos países se ha producido y comercializado una suspensión oral para pacientes con disfagia grave<sup>49</sup>. La edaravona, que es un eliminador de radicales libres administrado por vía intravenosa, reduce el estrés oxidativo en el contexto de una lesión celular, fue aprobado en 2017 en base a un pequeño estudio de pacientes japoneses con ELA difusa, temprana, y rápidamente progresiva. En esta población, se observó una reducción del 33% en la disminución de la escala de calificación funcional ALS revisada (ALSFRS-R) en el transcurso de 6 meses<sup>50</sup>. Quedan varias preguntas sobre la eficacia de la edaravona, que incluyen si es eficaz en la población general con ELA, si proporciona beneficios más allá de los 6 meses y si su eficacia es duradera.

**Tratamiento sintomático.** Los síntomas de la ELA se pueden tratar con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Sin embargo, la mayoría de estas terapias sintomáticas no se han probado en ensayos controlados aleatorios y se basan en el tratamiento de otras enfermedades. Por ejemplo, el bromhidrato de dextrometorfano y el sulfato de quinidina pueden mejorar la función bulbar<sup>51</sup> y están disponibles en los Estados Unidos pero no en Europa. Las intervenciones no farmacéuticas también han demostrado beneficios en la ELA. Específicamente, los pacientes que reciben atención multidisciplinaria informan una mejor calidad de vida y una supervivencia más prolongada<sup>52</sup>, y los pacientes que reciben ventilación no invasiva temprana tienen una

disminución más lenta de la debilidad respiratoria y una supervivencia prolongada en comparación con las cohortes no tratadas<sup>53</sup> en una clínica multidisciplinaria cada 3 meses, en la que se hace un seguimiento cuidadoso del índice de masa corporal y la capacidad vital forzada. Se deben discutir las recomendaciones relacionadas con la nutrición, el uso de equipos y dispositivos de movilidad, y las intervenciones respiratorias y se debe ofrecer apoyo a los pacientes y cuidadores<sup>54</sup>. La ELA se asocia con una morbilidad sustancial, y el tratamiento de los síntomas de es un enfoque crítico de la atención multidisciplinaria.



## **5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad neurológica infrecuente que implica algunos desafíos médicos, diagnóstico por tener una heterogeneidad de presentación clínica y una tasa de progresión variable y terapéutico por no contar aún con medicamentos que modifiquen significativamente la evolución natural de la enfermedad hacia el empeoramiento y muerte de los pacientes. En el servicio de neurología del CMN 20 de Noviembre, al ser un centro de referencia nacional de pacientes con afiliación ISSSTE, se mantiene un contacto frecuente de pacientes con ELA, por lo que generar información respecto a la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica permitirá mejorar la atención de futuros casos y ayudará a no retardar el diagnóstico y poder brindar un tratamiento sintomático y un pronóstico de manera más oportuna.

### **PREGUNTA DE MI PROTOCOLO**

¿Existe relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre?

## **6.- JUSTIFICACIÓN**

---

Hasta el momento no se cuenta con información sobre la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosos Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre. El generar esta información servirá para ampliar el conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad neurodegenerativa, la cual tiene diversas formas clínicas de presentación. El CMN 20 de Noviembre al ser un centro de referencia nacional del ISSSTE permite compilar una serie de casos amplia en esta patología infrecuente.

## **7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

---

- ¿Existe relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosos Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre?

## **8.- HIPOTESIS**

---

Existe relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosos Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

## **9.- OBJETIVOS**

---

### **9.1 Objetivo General**

Establecer la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosos Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

### **9.2 Objetivos específicos**

- Determinar la prevalencia de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de noviembre.
- Describir la presentación clínica inicial de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de noviembre.
- Describir edad de inicio de síntomas de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de noviembre.

- Describir el tiempo transcurrido entre la presentación inicial y el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica en pacientes atendidos en el CMN 20 de noviembre.
- Describir el grado de certeza diagnóstica de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de noviembre.
- Describir errores diagnósticos de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de noviembre.

## **10.- METODOLOGÍA**

---

### **10.1 Diseño y tipo de estudio**

- Estudio transversal
- Observacional
- Retrospectivo
- Descriptivo

### **10.2 Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre entre el 01.01.2006 y el 01.01.21.

### **10.3 Universo de trabajo**

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

### **10.4 Esquema de selección**

#### **10.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores a 18 años de edad.

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre entre el 01.01.2006 y el 31.07.21.

#### **10.4.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con información incompleta en el expediente electrónico.
- Pacientes que no cumplen con criterios de El Escorial para diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

#### **10.4.3 Criterios de eliminación**

- No procede por el tipo del estudio.

## 10.5 Tipo de muestreo

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, de los pacientes en hospitalización en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

## 10.6 Descripción operacional de las variables

Variable	Tipo	Definición conceptual	Unidad de definición
Inicio NMS	Cualitativa, dicotómica.	Presentación inicial de ELA que se caracteriza por síntomas de disfunción de la NMS (es decir, espasticidad, hiperreflexia y debilidad).	Si o no.
Inicio NMI	Cualitativa, dicotómica.	Presentación inicial de ELA que se caracteriza por síntomas de disfunción de la NMI (es decir, fasciculaciones, calambres y atrofia muscular).	Si o no.
Inicio Bulbar	Cualitativa, dicotómica.	Presentación inicial de ELA que se caracteriza por disartria progresiva, seguida de disfagia.	Si o no.
Deterioro cognitivo	Cualitativa, dicotómica.	Alteración de una o varias de las funciones cognitivas para procesar y recordar la información, que incluyen las áreas de la percepción, la atención, el lenguaje o la memoria.	Si o no.
Alteraciones del comportamiento	Cualitativa, dicotómica.	Manifestaciones clínicas de desinhibición, falta de empatía, apatía y deterioro del funcionamiento ejecutivo.	Si o no.
Insuficiencia respiratoria	Cualitativa, dicotómica.	Disfunción de la MNI del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, que provoca disnea, ortopnea, trastornos respiratorios del sueño, respiración paradójica y reducción del volumen vocal.	Si o no.
Edad de inicio de síntomas	Cuantitativa, continua	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la edad de inicio	Número de años.

		de síntomas sugestivos de ELA	
--	--	-------------------------------	--

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Unidad de definición</b>
Tiempo de diagnóstico	Cuantitativa, continua.	Periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de ELA.	Número de años.
Categoría de certeza diagnóstica	Cuantitativa, discreta.	Conjunto de criterios establecidos para el diagnóstico de ELA según grados de certeza diagnóstica.	Criterios El Escorial. ELA definida. ELA probable. ELA posible. Sospecha de ELA
Error de Diagnóstico	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico erróneo establecido, en base a presentación inicial, previo al diagnóstico de ELA	Si o no.

### **10.8 Técnicas y procedimientos empleados**

La información se obtendrá de los datos referidos de los expedientes de pacientes con dentro del periodo señalado, tanto para la información basal, la información se concentrará en los formatos de recolección de datos en formato de Excel.

### **10.9 Procedimiento y análisis estadístico**

La prevalencia de error y retraso en el diagnóstico de pacientes con ELA se determinará mediante el cociente de la frecuencia obtenida entre el total de la población estudiada.

Posteriormente utilizaremos el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows para el análisis de la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosos Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

La relación se realizará mediante regresión logística para variables. Se realizará análisis multivariado para establecer la relación entre la presentación inicial y el tiempo de diagnóstico de pacientes con Esclerosos Lateral Amiotrófica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

## **11.- ASPECTOS ÉTICOS**

---

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki. lecidos por las normas oficiales mexicanas NOM04 y NOM012 de la Secretaria de Salud.

## **12.- CONFLICTOS DE INTERESES**

---

Ninguno.

## **13.- CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

---

Considerando que únicamente se hará recolección de información del expediente clínico, no existe ningún riesgo para el paciente, el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Titulo segundo, Capitulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrospectiva.

#### **14.- PERSPECTIVAS**

---

- Conocer la relación entre la manifestación inicial y el tiempo de diagnóstico en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrofica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.
- Los resultados servirán para mejorar la atención en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrofica atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

#### **15.- DIFUSIÓN**

---

Los resultados del estudio/tesis se presentarán en el Congreso de la Academia Mexicana de Neurología 2021 y se publicará en la revista Mexicana de Neurociencias.

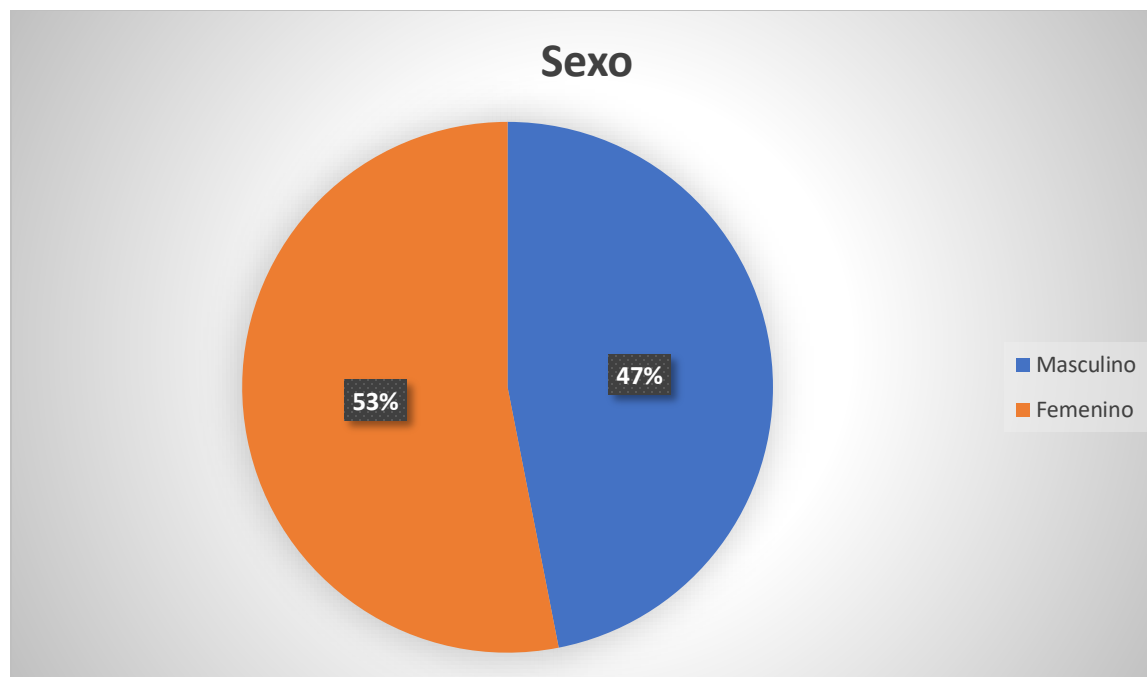


## 16.- RESULTADOS

Análisis descriptivo.

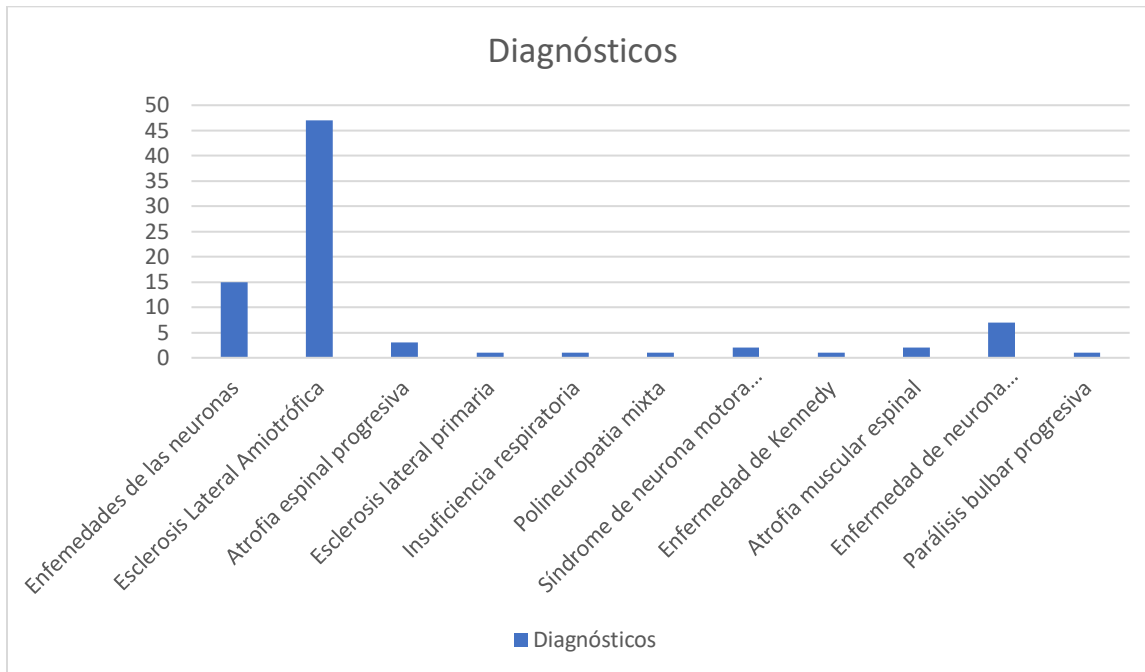
Del total de pacientes con ELA registrados en la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de neurología, se tomaron 81 pacientes, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

De estos pacientes se recabaron distintos datos sociodemográficos, entre ellos el sexo y la edad. Se observó una relación en el sexo un 46.91% (n=38) de hombres y 53.09% (n=43) de mujeres, con una relación de 0.88:1. Se obtuvo un promedio de edad de 65.81 años ( $\pm 11.91$ ), con rangos de los 31 a los 93 años.



**Figura 1. Distribución de sexo**

En cuanto a los diagnósticos registrados en la base de datos, encontramos varias codificaciones pertenecientes al CIE-10, entre ellas las más comúnmente registradas fueron Enfermedades de las neuronas motoras en un 18.52% (n=15), Esclerosis lateral amiotrófica en un 58.02% (n=47) y enfermedad de neurona motora inferior en un 8.64% (n=7). En la grafica 2 se muestra la distribución de los principales diagnósticos.



**Figura 2. Distribución de Diagnósticos registrados**

Se registraron las fechas de ingreso y egreso de los pacientes, se observó una media de estancia de 10.01 días, ( $\pm 10.51$ ) con rangos de los 2 a los 74 días.

Entre los motivos de alta encontramos mejoría en un 76.54% (n=62), defunción en el 6.17% (n=5), egreso por máximo beneficio en el 8.64% (n=7) y otro motivo de alta en el 8.64% (n=7).



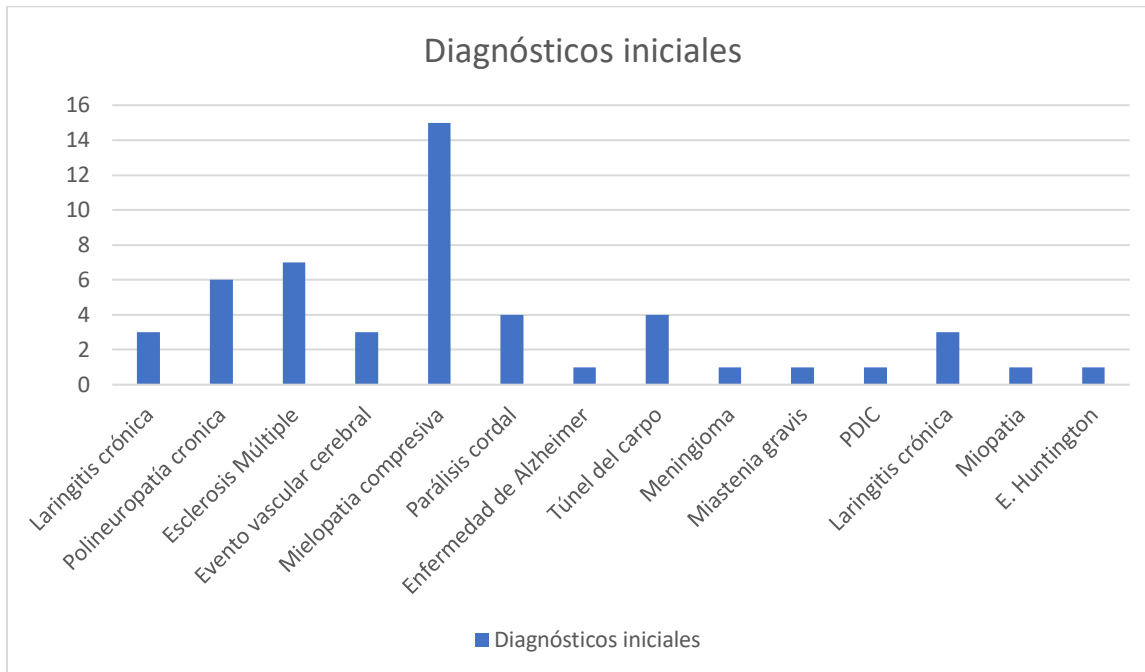
**Figura 3. Motivo de egreso.**

Se hizo un registro de los síntomas presentados en los pacientes, entre ellos el deterioro cognitivo, alteraciones en el comportamiento, disfagia o disartria, insuficiencia respiratoria, síndrome de neurona motora superior, neurona motora inferior. En la tabla 1 se muestran las frecuencias de estos.

**Tabla 1. Principales síntomas presentados**

Síntoma	Distribución (n)
Deterioro Cognitivo	1.23% (1)
Alteraciones del comportamiento	3.7% (3)
Disfagia, disartria	39.51% (32)
Insuficiencia respiratoria	1.23% (1)
Neurona motora superior	14.81% (12)
Neurona motora inferior	45.68% (37)

La edad de presentación registrada en los pacientes fue de 56.44 años ( $\pm 12.39$ ). Se registraron diagnósticos previos en el 42.12% de los pacientes (n=52), entre ellos los principales fueron mielopatía compresiva en un 29.41% (n=15), polineuropatía crónica 11.76% (n=6) y esclerosis múltiple en un 13.73% (n=7). En la figura 3 se representan los diagnósticos iniciales registrados.



**Figura 4. Diagnósticos iniciales**

Se tomo el tiempo de estudio entre la aparición de algún síntoma y el diagnóstico de ELA, encontramos que el promedio fue de 2.4 años ( $\pm 3.05$ ).

Se registro el Escorial del padecimiento, donde se encontró una media de 1.46 puntos ( $\pm 0.47$ ).

En la evolución, se registró una media de 2.43 puntos ( $\pm 1.27$ ).

Del total de los pacientes estudiados, encontramos que 13.58% (n=11) fallecieron.

Análisis de variable.

Dentro del análisis estadístico que se realizó, se hicieron pruebas de asociación entre la presencia y ausencia de síntomas, se utilizo prueba de chi cuadrada para determinar esta.

No se encontró asociación entre el sexo y los síntomas presentados, lo cual se expone en la tabla 2.

**Tabla 2. Asociación entre sexo y síntomas**

	Asociación	P
Deterioro Cognitivo	0.894	0.3
Alteraciones del comportamiento	2.75	0.09
Disfagia, disartria	0.2126	0.64
Insuficiencia respiratoria	1.145	0.28
Neurona motora superior	1.04	0.307
Neurona motora inferior	0.53	0.46

Se hicieron pruebas de asociación entre la defunción y la presencia de los síntomas presentados encontrando a la insuficiencia respiratoria como significativamente estadística  $p < 0.05$ . En la tabla 3 presentamos los datos encontrados.

**Tabla 3. Asociación entre sexo y defunción**

	Asociación	P
Deterioro Cognitivo	0.15	0.69
Alteraciones del comportamiento	0.48	0.48
Disfagia, disartria	0.052	0.81
Insuficiencia respiratoria	6.44	0.011
Neurona motora superior	1.56	0.21
Neurona motora inferior	1.73	0.18

En cuanto a los escores de ELA, encontramos en un 64.2% (n=52) de pacientes con diagnóstico de ELA definitiva, 24.69% (n=20) con ELA probable, y el 11.11% (n=9) con ELA posible. En la evolución encontramos un 35.8% (n=29) como ELA definitiva, 17.28% (n=14) como ELA probable, y 36.91% (n=38) como ELA posible.

En cuanto a los escores de ELA, realizamos una t pareada para determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación inicial y en la evolución, encontrando

una diferencia significativamente estadística ( $p < 0.05$ ) en sentido de una puntuación menor en la primera medición.

**Tabla 4. Diferencia entre escoriales**

	Inicial	Evolución	Diferencia	T	P
Escorial	1.46	2.43	-0.96	-6.53	0.000

## 17.- DISCUSION

---

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos observar que existe una mayor proporción de pacientes del sexo femenino con diagnóstico de ELA que de hombres, esto es diferente a lo registrado en estudios de prevalencia en la literatura, donde refiere que la ELA es mas frecuente hasta en 20% en hombres, esto pudiera explicarse por sesgos de selección, debido a la proporción de población que tenemos en el CMN “20 de noviembre”, o que se ha visto que la incidencia en relación a la edad se empareja conforme los grupos etareos son mayores. Por las características de la población especifica de nuestro centro médico, se atienden pacientes de mayor edad, como la media registrada en este estudio fue de 65.81 años, con reportes de prevalencia reportando una media de 55 años.

En cuanto a la presentación clínica observada en este estudio, se encontraron datos que podemos relacionar a lo reportado previamente en la literatura, con la mayoría de los pacientes con datos de neurona motora inferior, que esta reportado en etapas posteriores de la enfermedad. El grupo estudiado tiene una media de tiempo de diagnóstico de 2.19 años, sin embargo, al observar la variabilidad en la media encontramos que es muy amplia, este dato apoya que encontremos pacientes con sintomatología más avanzada, que aquellos que se reportan en la literatura, por el momento del diagnóstico. Se conserva la estadística de la afectación bulbar en estos, donde aproximadamente un tercio del grupo de estudio presenta disartria y disfagia.

En la presentación del deterioro cognitivo, observamos una prevalencia menor a la reportada en algunos estudios de prevalencia. Esto se puede explicar por sesgos de evaluación o de selección de los pacientes, como parte tambien de los efectos secundarios ocasionados por los distintos fármacos, donde no se hace el diagnostico del deterioro cognitivo tan especifico en el protocolo de atención actual, así como la prevalencia que registramos en las alteraciones conductuales.

En cuanto al análisis estadístico, encontramos, que no hay diferencias significativas entre el sexo y la presencia de algún síntoma en particular de los evaluados.

En el desenlace clínico, encontramos una asociación fuerte entre la presencia de insuficiencia respiratoria y la defunción de los pacientes. Aunque en la literatura encontramos un pequeño porcentaje de pacientes con afectación en el sistema respiratorio, estos síntomas tienden a ser mas graves y a representar un mayor índice de mortalidad.

En las fortalezas del estudio, vemos que es un estudio novedoso en el CMN “20 de noviembre”, al utilizar pacientes de nuestro servicio, podemos realizar una estadística general de los pacientes

vistos, para poder acercarse a un tratamiento para el grupo con características específicas antes presentadas.

En cuanto a las limitaciones, vemos que es complicado el hacer inferencias estadísticas por el grupo etario estudiado distinto a lo encontrado en varios estudios previos. Así mismo, encontramos un sesgo de evaluación en el deterioro cognitivo y las alteraciones conductuales de los pacientes estudiados, por los alcances de los estudios o test utilizados para determinar, así como que son procedimientos dependientes de operador, puede haber dificultad para distinguirlo en evaluadores no experimentados.

## **18. CONCLUSIONES**

---

De todo lo anterior podemos concluir que:

- La presentación de ELA en el CMN “20 de noviembre” difiere en cuanto a lo registrado en la literatura con relación al género, quizás por la diferencia en las edades de nuestra población.
- Los síntomas clínicos de presentación de la enfermedad son concordantes con relación a lo referido en la literatura, con SNMI y afectación bulbar como los más comunes.
- Esto es dependiente del tiempo de detección de la patología, que a veces puede estar muy diferida a la aparición de los síntomas iniciales.
- El evaluar el deterioro cognitivo y las alteraciones conductuales de los pacientes con ELA es una tarea complicada, que requieren de clínicos experimentados, así como de evaluaciones extensas neuropsicológicas.
- El sexo no está relacionado con la aparición de síntomas, sin embargo, los síntomas respiratorios están fuertemente asociados con el desenlace de defunción en los pacientes.



## 19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Quinn, C., & Elman, L. (2020). Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 26(5), 1323–1347. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000911>.
2. Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P. J., Simmons, Z., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>.
3. 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.
4. 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.
5. Al-Chalabi A, Fang F, Hanby MF, 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.
6. Heiman-Patterson, T. D. et al. Effect of genetic background on phenotype variability in transgenic mouse models of amyotrophic lateral sclerosis: a window of opportunity in the search for genetic modifiers. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 79–86 (2011).
7. Chio, A. et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 478–485 (2014).
8. Renton, A. E., Chio, A. & Traynor, B. J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat. Neurosci.* 17, 17–23 (2014).
9. Bradley, W. G. et al. Is exposure to cyanobacteria an environmental risk factor for amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases? *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 14, 325–333 (2013).
10. Sutedja NA, van der Schouw YT, Fischer K, et al. Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):638–642. doi:10.1136/jnnp.2010.236752.
11. Blecher R, Elliott MA, Yilmaz E, et al. Contact sports as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Global Spine J* 2019;9(1):104–118. doi:10.1177/2192568218813916.
12. Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, et al. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5–6):295–301. doi:10.3109/17482960802430799.
13. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5–6):302–309. doi:10.3109/17482960802455416.
14. Neumann, M. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130–133 (2006). This seminal study provides evidence identifying TDP43 as a major constituent of the proteinaceous intraneuronal inclusions that are a hallmark of ALS pathology, which led the way to the identification of TARDBP mutations as rare causes of ALS.
15. Ross, C. A. & Poirier, M. A. Opinion: what is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6, 891–898 (2005).

16. Polymenidou, M. & Cleveland, D. W. The seeds of neurodegeneration: prion-like spreading in ALS. *Cell* 147, 498–508 (2011).
17. Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, et al. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *HumMol Genet* 2014;23(13):3579–3595. doi:10.1093/hmg/ddu068.
18. Melamed Z, López-Erauskin J, Baughn MW, et al. Premature polyadenylation-mediated loss of stathmin-2 is a hallmark of TDP-43-dependent neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2019;22(2):180–190. doi:10.1038/s41593-018-0293-z.
19. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009;323(5918):1208–1211. doi:10.1126/science.1165942.
20. McGeer PL, McGeer EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;26(4):459–470. doi:10.1002/mus.10191.
21. Geloso MC, Corvino V, Marchese E, et al. The dual role of microglia in ALS: mechanisms and therapeutic approaches. *Front Aging Neurosci* 2017;9:242. doi:10.3389/fnagi.2017.00242.
22. Iyer, P. M. et al. Functional connectivity changes in resting-state EEG as potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE* 10, e0128682 (2015).
23. Saxena, S. & Caroni, P. Selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases: from stressor thresholds to degeneration. *Neuron* 71, 35–48 (2011).
24. Al-Chalabi, A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol.* 15, 1182–1194 (2016).
25. Kiernan, M. C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377, 942–955 (2011).
26. 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.
27. Floeter MK, Katipally R, Kim MP, et al. Impaired corticopontocerebellar tracts underlie pseudobulbar affect in motor neuron disorders. *Neurology* 2014;83(7):620–627. doi:10.1212/WNL.0000000000000693.
28. Massman PJ, Sims J, Cooke N, et al. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):450–455. doi:10.1136/jnnp.61.5.450.
29. Phukan, J. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 102–108 (2012).
30. Elamin, M. et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology* 80, 1590–1597 (2013).
31. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(3–4):153–174. doi:10.1080/21678421.2016.1267768.
32. Burke, T. et al. A cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Ann. Clin. Transl Neurol.* 4, 305–317 (2017).
33. Abrahams, S., Newton, J., Niven, E., Foley, J. & Bak, T. H. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 15, 9–14 (2014).
34. Burke, T., Elamin, M., Galvin, M., Hardiman, O. & Pender, N. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors. *J. Neurol.* 262, 1526–1532 (2015).

35. Gaiani, A. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: neurofilament light chain levels in definite subtypes of disease. *JAMA Neurol.* 74, 525–532 (2017).
36. Bede, P. & Hardiman, O. Lessons of ALS imaging: pitfalls and future directions — a critical review. *Neuroimage Clin.* 4, 436–443 (2014).
37. Iyer, P. M. et al. Functional connectivity changes in resting-state EEG as potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE* 10,e0128682 (2015).
38. Canosa, A. et al. 18F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 86, 44–49 (2016).
39. Turner, M. R. et al. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 294, 81–85 (2010).
40. Hanemann, C. O. & Ludolph, A. C. Hereditary motor neuropathies and motor neuron diseases: which is which. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 3, 186–189 (2002).
41. Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. & Munsat, T. L. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 1, 293–299 (2000).
42. Traynor, B. J. et al. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch. Neurol.* 57, 109–113 (2000).
43. Ferraro, D. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a comparison of two staging systems in a population based study. *Eur. J. Neurol.* 23, 1426–1432 (2016).
44. Kori, M., Aydin, B., Unal, S., Arga, K. Y. & Kazan, D. Metabolic biomarkers and neurodegeneration: a pathway enrichment analysis of Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Omics* 20, 645–661 (2016).
45. Elamin, M. et al. Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. *J. Neurol.* 262, 1447–1454 (2015).
46. Andersen, P. M. et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 19, 360–375 (2012).
47. Traynor, B. J., Alexander, M., Corr, B., Frost, E. & Hardiman, O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1258–1261 (2003).
48. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P. & Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 347, 1425–1431 (1996).
49. Dyer, A. M. & Smith, A. Riluzole 5 mg / mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis. *Drug Des. Devel Ther.* 11, 59–64 (2017).
50. Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(7):505–512. doi:10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
51. Smith, R. et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the Nuedexta Treatment Trial. *Neurotherapeutics* 14, 762–772 (2017).
52. Martin S, Trevor-Jones E, Khan S, et al. The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: a diagnostic cohort survival comparison. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7–8):569–575. doi:10.1080/21678421.2017.1349151.

53. Jacobs TL, Brown DL, Baek J, et al. Trial of early noninvasive ventilation for ALS: a pilot placebo-controlled study. *Neurology* 2016;87(18):1878–1883. doi:10.1212/WNL.0000000000003158.
54. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73(15):1227–1233. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4.
55. S. Paganoni, E.A. Macklin, A. Lee, et al., Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS), *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* (2014), <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.903974> Published online.

