



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA**

Manuel Velasco Suarez

FRECUENCIA DEL ÍNDICE DE MANO DIVIDIDA EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y PACIENTES CON
LESIÓN DE NEURONA MOTORA SUPERIOR POR ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA: UN ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
LILIA GEORGINA AGUILAR PARRA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ

CD. MX. 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Ciudad Universitaria, CD. MX., Julio 2023



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

Dr. Juan Carlos López Hernández
TUTOR DE TESIS O TRABAJO

Dra. María Del Carmen Fernández González Aragón
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Introducción.....	5
III.	Problema	11
IV.	Hipótesis.....	12
V.	Objetivos	13
VI.	Justificación.....	14
VII.	Material y métodos	15
VIII.	Resultados	23
IX.	Discusión.....	28
X.	Conclusión.....	30
XI.	Bibliografía	31

I. RESUMEN.

Título. Frecuencia del índice de mano dividida en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y pacientes con lesión de neurona motora superior por enfermedad cerebrovascular isquémica: un estudio de casos y controles.

Introducción. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más frecuente de enfermedad de motoneurona, caracterizada principalmente por debilidad progresiva de los músculos voluntarios debida a la degeneración de las neuronas motoras en el cerebro, tallo cerebral y médula espinal. Los estudios de conducción nerviosa son requeridos para el diagnóstico; por lo general deben ser normales o casi normales a excepción del potencial de acción muscular compuesto (PAMC), que puede tener una amplitud disminuida. Una ratio disminuida de la amplitud del PAMC entre APB/ADM (<0.6) refleja el fenómeno de mano dividida, se ha postulado es una representación de la afección de la neurona motora superior.

Objetivo. Comparar el índice de mano dividida en pacientes con ELA en los diferentes grados de certeza por criterios de El Escorial versus pacientes con enfermedad vascular cerebral con afección del área motora primaria.

Hipótesis. La frecuencia de la presencia del índice de mano dividida en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica es similar a la frecuencia de la presencia del índice de mano dividida en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Metodología. Estudio observacional de casos y controles. El primer grupo será formado por pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica en cualquier grado de nivel de certeza diagnóstica, que cuenten con estudio de neuroconducción nerviosa de extremidades superiores realizado dentro de los primeros dos años de evolución desde el inicio de los síntomas. El segundo grupo lo conformara pacientes con diagnóstico de Enfermedad Cerebrovascular isquémica, deben contar con cuadro clínico y de neuroimagen de afección de motoneurona superior a nivel cortical por algún infarto cerebral previo, que afecte clínicamente alguna de las extremidades superiores con temporalidad menor a 2 años desde la fecha del infarto en agudo. Se realizará estudio de neuroconducción de extremidades superiores en el departamento de Neurofisiología clínica.

Análisis estadístico. se determinará la distribución de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables se describirán en medias con Desviación Estándar (DE). Para buscar diferencias entre grupos se utilizará: Prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student o ANOVA para comparar medias, y para comparar medianas prueba U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

Resultados. Se incluyeron 50 pacientes. 20 sanos, 20 pacientes con ELA y 10 con enfermedad cerebrovascular. Ningún sujeto sano presentó un índice positivo, en tanto que en pacientes con ELA 12 de ellos lo presentaron. En el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica 2 tuvieron un índice positivo. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos y la presencia o ausencia de mano dividida, siendo más frecuente en el grupo de pacientes con ELA.

Conclusión. El fenómeno de mano dividida tiene una alta prevalencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Se requieren más estudios para establecer el significado clínico de este índice en pacientes con lesión exclusiva de neurona motora superior por otros mecanismos.

II. INTRODUCCIÓN.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más frecuente de enfermedad de motoneurona, caracterizada principalmente por debilidad progresiva de los músculos voluntarios debida a la degeneración de las neuronas motoras en el cerebro, tallo cerebral y médula espinal. Puede acompañarse de síntomas no motores, como alteraciones cognitivas y del comportamiento, e incluso manifestarse como un síndrome de sobreposición con síntomas de demencia frontotemporal (DFT), lo que se conoce como ELA-DFT (1).

La incidencia y la prevalencia de la ELA varían alrededor del mundo, con un estimado global de 1.59 y 4.42 por 100,000 habitantes respectivamente (5). Los antecedentes ancestrales y el sexo biológico están ligados a la ELA de una forma dependiente de edad. Existe predominancia para el sexo masculino, pero las mujeres muestran una mayor heredabilidad (6).

Las principales manifestaciones de la enfermedad se relacionan con la alteración de los músculos voluntarios, lo que resulta en debilidad progresiva de los miembros, alteraciones del lenguaje y falla respiratoria, con los signos concomitantes correspondientes: Atrofia muscular, fasciculaciones e incremento del tono muscular. La disfunción motora se deriva de la alteración combinada de las neuronas motoras superiores a nivel de la corteza cerebral, así como de las neuronas motoras inferiores a nivel del tallo y la médula espinal (2)(3). La propagación de la enfermedad frecuentemente inicia de forma asimétrica, pero sigue un patrón contiguo organizado, es decir, los síntomas iniciales en un miembro se extienden al miembro contralateral y subsecuentemente a regiones adyacentes. Sin embargo, la progresión es muy variable, frecuentemente siguiendo un deterioro no lineal (4).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación del diagnóstico se ha reportado entre 8 y 15 meses (7). Cerca de la mitad de los pacientes recibe al menos un diagnóstico alternativo antes, lo cual representa una

oportunidad perdida para manejar los síntomas del paciente, así como para fines de investigación (8).

Los criterios diagnósticos para ELA datan desde los criterios originales de “El Escorial”, posteriormente estos mismos criterios revisados y los criterios de Awaji. Todos ellos clasifican el grado de certeza de probable a definitiva basándose en el número de segmentos corporales afectados en combinación con otros hallazgos clínicos y/o electrofisiológicos (4)(9)(10)(11). Los criterios simplificados de Gold Coast abandonan las categorías de posible, probable y definitivo, lo cual facilita un diagnóstico temprano, con una sensibilidad de 92% independientemente del estado funcional del paciente, la duración de la enfermedad o el sitio de inicio, siendo generalmente similar a aquella reportada para los criterios de Awaji (90.3%) y El Escorial (88.6%) (12)(13).

	Definite ALS*	Probable ALS*	Laboratory-supported probable ALS*	Possible ALS*	Suspected ALS*
El Escorial criteria (1994) ¹⁴	UMN and LMN signs in three regions of the body [†]	UMN and LMN signs in at least two regions, with some UMN signs rostral to LMN signs	..	UMN and LMN signs in only one region, or UMN signs alone in two or more regions, or LMN signs rostral to UMN signs	LMN signs only
Airlie House criteria (2000) ¹⁵	UMN and LMN signs in the bulbar region and at least two spinal regions, or UMN signs in at least two spinal regions and LMN signs in three spinal regions	UMN and LMN signs in at least two regions, with some UMN signs rostral to LMN signs	Clinical evidence of UMN and LMN signs in only one region, or UMN signs alone in one region and electrophysiological evidence of LMN signs in at least two regions	UMN and LMN signs in only one region, or UMN signs alone in two or more regions, or LMN signs rostral to UMN signs	..
Awaji-Shima criteria (2008) ¹⁶	Clinical or electrophysiological evidence of UMN and LMN signs in the bulbar region and at least two spinal regions, or UMN and LMN signs in three spinal regions	Clinical or electrophysiological evidence of UMN and LMN signs in at least two regions, with some UMN signs rostral to LMN signs	..	Clinical or electrophysiological evidence of UMN and LMN signs in only one region, or UMN signs alone in two or more regions, or LMN signs rostral to UMN signs	..

LMN=lower motor neuron. UMN=upper motor neuron. ..=components are not part of the classification. *Neuroimaging and clinical laboratory studies must be done to exclude alternative diagnoses. †Regions: bulbar, cervical (corresponding to neck, arm, hand, diaphragm, and cervical spinal cord-innervated muscles), thoracic (corresponding to back and abdomen muscles), and lumbar (corresponding to back, abdomen, leg, foot, and lumbosacral spinal cord-innervated muscles).

Table 1: The El Escorial criteria and its revisions

Fuente: Al-Chalibi y cols, 2016 (18).

Los estudios de conducción nerviosa son requeridos para el diagnóstico principalmente con el objetivo de definir y excluir otros trastornos neuromusculares que pueden simular ELA. Estos estudios por lo general deben ser normales o casi normales a excepción del potencial de acción muscular compuesto (PAMC), que puede tener una amplitud disminuida. La latencia distal motora y la velocidad de conducción nerviosa permanecen normales o ligeramente anormales, nunca cayendo por debajo del 70% del límite superior o inferior normal. Las respuestas

tardías F son particularmente útiles para evaluar la conducción proximal y se han reportado anomalías en ELA, que incluyen latencia incrementada con frecuencia normal y amplitud aumentada y el enlentecimiento de la velocidad de la onda F con disminución de la frecuencia. Si hay un componente prominente de NMS, puede haber un aumento en la frecuencia de la onda F (17). Los estudios de conducción nerviosa pueden ser anormales si existen síndromes de atrapamiento o enfermedad concomitante del nervio periférico. (9).

El PAMC es obtenido a través de la estimulación supramáxima de un nervio motor registrando la respuesta muscular resultante. Aunque no se ha considerado un biomarcador por sí mismo en ELA, la mayoría de los biomarcadores neurofisiológicos dependen del mismo. La amplitud del PAMC disminuye conforme la enfermedad progresa, aunque en estadios tempranos de la enfermedad puede encontrarse conservado debido a la reinervación colateral. El índice neurofisiológico se obtiene mediante la división de la amplitud del PAMC entre la latencia motora distal y multiplicando el resultado por la persistencia de la onda F (14)(16).

Los marcadores neurofisiológicos proveen una medida objetiva de disfunción de la neurona motora superior e inferior en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, permitiendo un diagnóstico más temprano, permitiendo planear las estrategias de tratamiento y el reclutamiento de pacientes en ensayos terapéuticos. Además, pueden emplearse como métodos no invasivos para evaluar la respuesta al tratamiento y proveer conocimiento acerca de los mecanismos de la enfermedad que eventualmente podrían utilizarse para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas (14).

La electromiografía convencional provee información acerca de la afectación de NMI requerida para el diagnóstico, y debe encontrarse en al menos dos de las cuatro regiones del SNC: Tallo cerebral, médula cervical, torácica o lumbosacra. Para el tallo cerebral es suficiente con encontrar cambios electromiográficos en un solo músculo. Para la región torácica es suficiente con encontrar alteraciones en

músculos paraespinales a nivel de T6 o por debajo del mismo o en músculos abdominales. Para las regiones cervicales y lumbosacras al menos dos músculos inervados por diferentes raíces y nervios periféricos deben mostrar cambios electromiográficos. (9)(17).

Los criterios revisados de El Escorial requieren tanto evidencia de denervación activa como denervación crónica parcial para el diagnóstico. Los signos de denervación activa consisten en potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas; los signos de denervación crónica consisten en potenciales de unidad motora gigantes de duración incrementada con una proporción aumentada de potenciales polifásicos, frecuentemente de mayor amplitud, así como un patrón de interferencia reducido con tasas de disparo mayores a 10 Hz (a menos que exista un componente significativo de afectación de NMS). Los potenciales de fasciculación son otro hallazgo importante, aunque pueden encontrarse en sujetos normales o no estar presentes en todos los músculos de pacientes con ELA. (9)(17).

La estimación del número de unidades motoras (MUNE) intenta dar un aproximado del número de neuronas motoras inervando un músculo diana. Los estudios que se han realizado con las diferentes técnicas en sujetos con ELA y sujetos sanos han reportado adecuada confiabilidad; en ELA se ha observado un decremento progresivo y linear, lo que sugiere su potencial como biomarcador (14).

El índice del número de unidades motoras (MUNIX) es un método relativamente nuevo para evaluar el total de unidades motoras basándose en pacientes que realizan una contracción muscular voluntaria a varios niveles de intensidad y los patrones de interferencia en la superficie son capturados y descompuestos para obtener una medida normalizada de las unidades motoras. Este número es dividido entre el valor máximo del PACM para obtener el MUNIX. (14).

Establecer la relación entre la disfunción de neurona motora superior e inferior en ELA es crucial para entender su fisiopatología. Los estudios con estimulación

magnética transcraneal han resaltado la importancia de la disfunción de la neurona motora superior en la fisiopatología de la enfermedad, toda vez que han provisto información valiosa sobre la hiperexcitabilidad cortical. Se han propuesto diferentes paradigmas, siendo la inhibición intracortical de intervalo corto y la facilitación intracortical los más frecuentemente utilizados en ELA. La detección subclínica de afección de neurona motora superior (NMS) ha permitido el diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad (14)(15).

En ELA, el músculo tenar, abductor pollicis brevis (APB) y el primer interóseo dorsal (FDI) son predominantemente afectados, con preservación relativa del músculo hipotenar, abductor digiti minimi (ADM). Este patrón de atrofia disociada en los músculos intrínsecos de la mano se denomina "Mano dividida". Este fenómeno se considera una manifestación temprana y específica de ELA (19)(20). El índice de mano dividida se deriva de la multiplicación de la amplitud del PAMC registrado sobre el músculo APB por la amplitud del PAMC registrado sobre el músculo FDI y dividiendo este producto entre la amplitud del PAMC obtenido sobre el ADM. (21) (8).

En los estudios de conducción nerviosa, una ratio disminuida de la amplitud del PAMC entre APB/ADM (<0.6) refleja el fenómeno de mano dividida, observado en 55% de los pacientes con ELA. Aunque ambas regiones de la mano descritas están inervadas por las raíces C8-T1, el APB y FDI son músculos con extensas conexiones corticoespinales que pueden verse afectadas por la excitotoxicidad inducida por glutamato (23). A pesar de la controversia que existe en esta materia, Galnares-Olalde y cols. (8) han postulado que el índice de mano dividida es una representación de la afección de la neurona motora superior, teniendo en consideración su mayor prevalencia en las etapas iniciales de la enfermedad y menos común conforme la atrofia muscular progresa. La atrofia muscular disociada de la mano rara vez puede observarse en enfermedad pura de neurona motora inferior (APB/ADM <0.6 , FDI/APB <0.9) (8)(22).

Estudios realizados previamente han sugerido la utilidad del índice de mano dividida para establecer un diagnóstico más temprano de ELA y de esa forma facilitar la inclusión de los pacientes que se encuentran en etapas más tempranas de la enfermedad en ensayos clínicos. Asimismo, se ha observado su rol para complementar otros biomarcadores neurofisiológicos, sin embargo, esto debe confirmarse en futuros estudios (21). El patrón de mano dividida ha resultado ser específico de ELA debido a la afección predominante de los músculos tenar e hipotenar. En contraste, el músculo hipotenar está relativamente conservado. Los músculos FDI y ADM están inervados por los mismos segmentos espinales (C8, T1) y por el mismo nervio ulnar. El fenómeno de mano dividida indica un mecanismo patológico específico, sugiriendo la hiperexcitabilidad de los axones motores tanto de neurona motora superior como inferior (27). Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico subyacente no ha sido elucidado, aunque se han propuesto mecanismos de hiperexcitabilidad cortical y periférica. En estudios previos se ha demostrado un índice neurofisiológico reducido, lo cual demuestra una clara diferencia entre la disfunción de las motoneuronas espinales en comparación con las motoneuronas corticales que inervan los músculos APB y ADM (28).

La enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad a largo plazo a nivel mundial. Después del ictus, las neuronas motoras y las vías de señalización del sistema nervioso central son dañadas, dejando al individuo con una variedad de discapacidades, que incluyen alteraciones del lenguaje y alteraciones cognitivas. Entre estas, la más frecuentemente observada es la hemiparesia o debilidad muscular contralateral a la lesión. Estas alteraciones dependen de una combinación de factores neurológicos, estructurales y mecánicos. Una disminución en la habilidad para activar unidades motoras individuales, la pérdida de unidades motoras funcionales y una disminución de frecuencia de descarga de las unidades motoras puede contribuir a la debilidad posterior al infarto cerebral (25,26).

III. PROBLEMA.

La ausencia de una prueba diagnóstica y la heterogeneidad de los fenotipos clínicos en ELA ha resultado en un retraso en el diagnóstico hasta de 14-24 meses. Los estudios neurofisiológicos juegan un papel muy importante en el diagnóstico temprano de la ELA, identificando daño tipo axonal al nervio motor, además descartando otras etiologías.

La ELA es debido por afección tanto de la neurona motora superior (NMS) como inferior (NMI), pocos hallazgos electrofisiológicos en la neuroconducción están reportados para documentar el daño de la NMS. El índice de mano dividida ($APB/ADM = <0.6$) se presenta en 40-50% de los pacientes con ELA, traduce clínica y electrofisiológicamente a mayor compromiso de los nervios motores de la región tenar (nervio mediano) sobre la región hipoténar (nervio cubital) de la mano. Algunos autores consideran que este hallazgo electrofisiológico es debido al compromiso de la NMS por la representatividad que tiene la mano, específicamente la pinza de la mano (músculos de la región tenar), a nivel de la corteza motora primaria. Sin embargo, esto continúa siendo controversial. Estudios reportan que este índice no se presenta en otros modelos de afección de NMI, como son neuropatías inmunomediadas o metabólicas y en las radiculopatías, además de que no se presenta en población sana; sin embargo, a nuestro conocimiento, este hallazgo neurofisiológico no se ha investigado en otros modelos de daño de la NMS, como lo es en la enfermedad cerebrovascular isquémica, donde existe únicamente afección de neurona superior sin afección de las neuronas motoras espinales.

Por lo anterior nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de la presencia del índice de mano dividida debido a daño de la NMS cortical en la enfermedad cerebrovascular isquémica en comparación con pacientes con ELA y controles sanos?

IV. HIPÓTESIS.

a. Hipótesis de trabajo

La frecuencia de la presencia del índice de mano dividida en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica es similar a la frecuencia de la presencia del índice de mano dividida en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica

b. Hipótesis estadística

I. Nula

La frecuencia de la presencia del índice de mano dividida en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica no es similar a la frecuencia de la presencia del índice de mano dividida en pacientes con enfermedad vascular cerebrovascular isquémica.

V. OBJETIVOS.

a. Objetivo principal

Comparar el índice de mano dividida en pacientes con ELA en los diferentes grados de certeza por criterios de El Escorial versus pacientes con enfermedad vascular cerebral con afección del área motora primaria.

b. Objetivos secundarios/específicos

Describir las características clínicas de los pacientes con afección de neurona motora superior por evento vascular cerebral isquémico con presencia del índice de mano dividida.

VI. JUSTIFICACIÓN.

LA ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa mas frecuente en el mundo, seguido de la Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson. Actualmente no existe tratamiento que detenga la progresión de la enfermedad y existe un retraso importante en el diagnostico. Poca información esta reportada sobre hallazgos clínicos o electrofisiológicos para ayudar a realizar diagnostico temprano en la ELA. El hallazgo electrofisiológico del índice de la mano dividida ($APB/ADM = <0.6$) se presenta en el 40-50% de los pacientes con ELA, algunos autores teorizan que es debido a afección a la motoneurona superior (MNS), aunque esto es controversial.

A nuestro conocimiento no existe información sobre el índice de mano dividida en otros modelos de enfermedad neurológica con daño a la motoneurona superior a nivel cortical, como es la enfermedad vascular cerebral isquémica. Realizar este estudio permitirá estudiar sí el índice de mano dividida esta presente en otros modelos de afección de la motoneurona superior a nivel cortical, apoyando a sustentar afección de MNS.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de casos y controles

c. Población de estudio

I. Población blanco:

Pacientes atendidos en la clínica de enfermedades neuromusculares y en la clínica de enfermedad vascular cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS.

II. Población elegible:

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica en los diferentes grados de certeza diagnóstica por criterios del Escorial. Pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica con afección clínica y radiológica de daño a la motoneurona superior a nivel cortical.

III. Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años, que acepten participar en el estudio, con diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica en los diferentes grados de certeza por criterios de El Escorial.

Pacientes mayores de 18 años, que acepten participar en el estudio, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral con afección del área motora primaria.

IV. Método de muestreo

Al ser un estudio piloto, los investigadores consideran 20 sujetos por cada grupo.

V. Tamaño de muestra

Muestra por conveniencia

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

20 sujetos

VII. Tamaño de efecto

$p < 0.05$

VIII. Nivel de confianza

95%

IX. Poder estadístico

La significancia estadística será evaluada al nivel 0.05.

d. Criterios de selección:

I. Criterios de Inclusión:

Grupo con diagnóstico de Esclerosis Lateral amiotrófica

- Ambos géneros
- ≥ 18 años
- Pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica en cualquier grado de certeza diagnóstica por criterios de El Escorial.

- Cuento con estudio de neuroconducción de extremidades superiores realizado dentro de los primero dos años de evolución del inicio de los síntomas de la enfermedad

Grupo con Enfermedad cerebrovascular isquémica:

- Ambos géneros
- ≥ 18 años
- Con datos clínicos e imagenológicos de afección de neurona motora superior a nivel cortical en área motora primaria, con afección de alguna de las extremidades superiores
- Al momento de realizar el estudio de neuroconducción sea en el tiempo de los primeros dos años desde la presentación en agudo de la enfermedad cerebrovascular.

Grupo control:

- Ambos géneros
- ≥ 18 años
- Sin antecedentes patológicos (diabetes mellitus, lesiones traumáticas en extremidades superiores, síndrome de tune del carpo).

II. Exclusión:

Grupo con diagnóstico de Esclerosis Lateral amiotrófica

- Ambos géneros
- ≥ 18 años
- Pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica en con estudio de neuroconducción con tiempo mayor a 2 años desde el inicio de los síntomas

Grupo con Enfermedad cerebrovascular isquémica:

- Pacientes con antecedente de patológicos: síndrome de túnel de carpo, lesiones traumáticas en extremidades superiores.
- Pacientes con tiempo mayor a 2 años desde la presentación en agudo de la enfermedad cerebrovascular isquémica.

Grupo control:

- Sujetos con antecedentes patológicos (diabetes mellitus, lesiones traumáticas en extremidades superiores, síndrome de tune del carpo).

III. Eliminación

Pacientes en quien se concluya un diagnóstico alternativo.

2. Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Índice de mano dividida	APB/ADM= <0.6	Presente o ausente	Nominal	Chi cuadrada
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Nominal	Chi cuadrada H(Hombre) o M (Mujer)
Edad	Edad cronológica del paciente del momento de presentación de signos y síntomas al momento de diagnóstico.	Años	Continua	Prueba de T de Student o ANOVA Númerico (Años)

Tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico	Periodo de tiempo transcurrido del inicio de signos y síntomas al diagnóstico.	Meses	Continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis Númerico (Meses)
Talla	Medición de altura del paciente, expresado en metros	metros	continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis
Peso	Masa o cantidad de peso de un individuo. Se expresa en kg.	kilogramos	continua	Prueba U de Mann-Whitney
índice de masa corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo, expresado en kg/m^2	Kg/m^2	continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis
Puntuación en escala Rankin modificada	Escala que mide el grado de discapacidad o dependencia para las actividades diarias en pacientes que han sufrido un evento vascular cerebral u otras causas de discapacidad neurológica.	Puntaje 0-6.	continua	Prueba U de Mann-Whitney

Potencial de acción muscular compuesto distal de nervio mediano (PAMC)	Amplitud obtenida en el estudio de neuroconducción al realizar estímulo del nervio mediano a nivel de la muñeca registrando en el musculo <i>abductor polisis brevis</i> .	Milivoltios (mV)	Continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis
Potencial de acción muscular compuesto distal de nervio cubital(PAMC)	Amplitud obtenida, en el estudio de neuroconducción, al realizar estímulo del nervio cubital a nivel de la muñeca registrando en el musculo <i>abductor digii mini</i> .	Milivoltios (mV)	Continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

3. PLAN ESTADÍSTICO

a. Descriptivo

Para el análisis descriptivo, se determinará la distribución de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables se describirán en medias con Desviación Estándar (DE) o medianas con rango intercuartílico según su distribución.

b. Analítico (inferencial)

Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizará: Prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student o ANOVA para comparar medias, y para comparar medianas prueba U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

c. Paquetería utilizada

Todos los análisis estadísticos serán realizados a través del programa estadístico SPSS versión 22.

4. METODOLOGÍA

Estudio observacional de casos y controles, realizado en el Instituto Nacional de Neurología. Al ser un estudio piloto los investigadores determinaron 30 el número de sujetos en cada grupo.

- a) El primer grupo será formado por pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica en cualquier grado de nivel de certeza diagnóstica por los criterios de El Escorial, que cuenten con estudio de neuroconducción nerviosa de extremidades superiores realizado dentro de los primeros dos años de evolución desde el inicio de los síntomas. Los casos de este grupo serán tomados de una cohorte retrospectiva de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica de la Clínica de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología.
- b) El segundo grupo lo conformara pacientes con diagnóstico de Enfermedad Cerebrovascular isquémica que acuden a consulta en la Clínica de Enfermedad Vascular en Instituto de Neurología. Estos pacientes deben contar con cuadro clínico y de neuroimagen de afección de motoneurona superior a nivel cortical por algún infarto cerebral previo, que afecte clínicamente alguna de las extremidades superiores (datos clínicos de afección de neurona motora superior: espasticidad, debilidad, reflejos de estiramiento muscular aumentados, presencia de signo de Hoffman o Tromer); con temporalidad menor a 2 años desde la fecha del infarto en

agudo. A los pacientes con criterios de inclusión se le hará la invitación a participar en el protocolo, en caso de aceptar, se les realizará estudio de neuroconducción de extremidades superiores en el Departamento de Neurofisiología Clínica.

- c) Grupo control: a la población que acude al INNN que no cuente con algún antecedente patológico, se les realizara la invitación a participar en el estudio, en caso de aceptar, previo a consentimiento informado se le realizara estudio de neuroconducción de extremidades superiores en el departamento de Neurofisiología clínica.

De la participante incluidos se tomará la información de variables clínicas: edad, genero, talla y peso. De los registros de neuroconducción se obtendrá información de los nervios motores:

- 1) Mediano: a través de electrodo registrador en *abductor policis brevis* (APB) se obtendrá potencial de acción muscular compuesto (PAMC) distal, latencia distal y velocidad de neuroconducción.
- 2) Cubital: a través de electrodo registrador en *abductor digiti mini* (APB) se obtendrá potencial de acción muscular compuesto (PAMC) distal, latencia distal y velocidad de neuroconducción.

Aplicaremos la formula: potencial de acción muscular compuesto distal de APB/ADM para determinar la presencia de índice de mano dividida. Un resultado <0.6 se considera con índice de mano dividida presente.

VIII. RESULTADOS.

Se incluyeron 50 pacientes en el estudio, 27 (54%) del sexo femenino y 23 (46%) del sexo masculino, con edades entre los 23 y los 77 años, con una media de 55 años. En el grupo de individuos sanos, se incluyeron 20 pacientes en total, 14 (70%) mujeres y 6 (30%) hombres, con una media de edad de 54 años (mínima de 37 y máxima de 75). El grupo de pacientes con ELA fue constituido por 20 pacientes, de los cuales 8 (40%) fueron mujeres y 12 hombres (60%), con una edad mínima de 37 años y una máxima de 69 años, para una media de 55 años. Finalmente, en el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica se incluyeron 10 pacientes, de los cuales 5 (50%) fueron mujeres y 5 (50%) fueron hombres, con una media de edad de 55 años, con una mínima de 23 años y una máxima de 77 años. En los pacientes con ELA, la media de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 24 meses. En pacientes con enfermedad cerebrovascular la media a partir del diagnóstico fue de 12 meses. (Tablas 1-4).

Con respecto a los hallazgos neurofisiológicos, el PACM del nervio mediano mostró una amplitud media de 10.9mV (Mínima 7mV y 19.9mV) en el grupo de pacientes sanos, en tanto que en el grupo de pacientes con diagnóstico de ELA la amplitud media para el mismo nervio corresponde a 4.6mV, con un valor mínimo de 3mV y 7.6mV. El grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica mostró una amplitud media del nervio mediano de 8.1mV, registrando un valor mínimo de 3.6mV y un máximo de 12.5mV. Para el nervio cubital, en el grupo de sujetos sanos se registró una amplitud media de 11.7mV, obteniendo valores mínimos en 7.6mV y máximos de 18.7mV. En el grupo de pacientes con ELA se observó una media de amplitud para el mismo nervio en 3.9mV, con una amplitud mínima de 0.1mV y máxima de 12.9mV. El grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica mostró una media de amplitud del nervio cubital correspondiente a 9.6mV, con un mínimo de 6.7mV y un máximo de 13.7mV (Tablas 2,3,4).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	27	54
Hombre	23	46

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Media	DS	Mínimo	Máximo
Edad	54.6	9.6	37	75
LD mediano derecho	3.4	0.53	2.5	4.3
LD mediano izquierdo	3.3	0.45	2.6	4.2
VCN mediano derecho	54.3	4.8	40	61
VCN mediano izquierdo	55.7	4.6	49	66
PACM mediano derecho	10.9	3.5	7	19.9
PACM mediano izquierdo	10.5	2.7	7.1	17
LD cubital derecho	2.9	0.4	2.3	3.8
LD cubital izquierdo	2.9	0.4	2.2	4.1
VCN cubital derecho	57.6	4.6	50	65
VCN cubital izquierdo	59.6	4.4	48	69
PACM cubital derecho	11.7	2.3	9.1	18.7
PACM cubital izquierdo	10.6	1.7	7.6	14.6

Tabla 2. Características neurofisiológicas de pacientes sanos.

Variable	Media	DS	Mínimo	Máximo
Edad	55.1	8.8	37	69
LD mediano derecho	4.6	1.1	3	7.6
LD mediano izquierdo	4.2	0.98	3	7.1
VCN mediano derecho	46.1	8.6	28	60
VCN mediano izquierdo	51.1	9.6	28	69
PACM mediano derecho	3.2	3.8	0.1	12.8
PACM mediano izquierdo	3.7	3	0.1	10.6
LD cubital derecho	3.6	0.7	2.7	5.6
LD cubital izquierdo	3.8	1.1	2.7	6.6
VCN cubital derecho	52.6	10.7	20	74
VCN cubital izquierdo	53.8	10.1	33	71
PACM cubital derecho	3.9	3.5	0.1	12.9
PACM cubital izquierdo	4.3	3.4	0.1	9.9

Tabla 3. Características neurofisiológicas de pacientes con ELA.

Variable	Media	DS	Mínimo	Máximo
Edad	57.7	16.4	23	77
LD mediano derecho	3.3	0.47	2.7	4.2
LD mediano izquierdo	3.4	0.41	2.9	4.2
VCN mediano derecho	57.7	2.5	53	62
VCN mediano izquierdo	58.8	3.0	56	65
PACM mediano derecho	8.0	2.2	3.6	12.5
PACM mediano izquierdo	8.1	1.6	4.1	10
LD cubital derecho	2.6	0.32	2.1	3.1
LD cubital izquierdo	2.7	0.30	2.4	3.5
VCN cubital derecho	58.5	6.6	53	71
VCN cubital izquierdo	58.4	7.9	50	71
PACM cubital derecho	9.6	1.7	8.2	13.7
PACM cubital izquierdo	9.2	1.9	6.7	12.7

Tabla 4. Características neurofisiológicas de pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica.

Se calculó el índice de mano dividida en los tres grupos, considerándose positivo cuando se encontraba en un valor <0.6 . En el grupo de pacientes sanos, ningún sujeto presentó un índice positivo, en tanto que en pacientes con ELA 12 (60%) de ellos lo presentaron contra 8 (40%) pacientes que no lo presentaron. En el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica 2 (20%) pacientes tuvieron un índice positivo y 8 (80%) de ellos no lo tuvieron. Asimismo, se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos y la presencia o ausencia de mano dividida, siendo más frecuente en el grupo de pacientes con ELA pero encontrándose también en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica; lo cual supone la presencia de mano dividida como un diferenciador entre los grupos. (Tabla 5).

Diagnóstico	Índice de mano dividida <0.6	Índice de mano dividida > 0.6	
Sano	0	20	<i>p 0.000</i>
ELA definida	12	8	<i>p 0.038</i>
EVC	2	8	<i>p 0.03</i>

Tabla 5. Índice de mano dividida.

IX DISCUSIÓN.

La ELA es una enfermedad progresiva caracterizada por degeneración de la neurona motora superior e inferior, conllevando debilidad gradual que afecta a la musculatura bulbar, cervical, torácica y lumbar. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y neurofisiológicos, y, hasta la fecha, los mecanismos fisiopatológicos no se han delucidado por completo (8).

En estudios previos, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico se ha reportado entre 8 y 15 meses (7), en contraste a nuestro estudio, donde la media de tiempo al diagnóstico se determinó en 24 meses. Existen múltiples factores que pueden contribuir a este retraso en el diagnóstico, y por ello los marcadores tempranos de la enfermedad adquieren gran importancia. Tal es el caso del índice neurofisiológico, cuya utilidad recae principalmente en constituir un marcador temprano de la enfermedad.

El índice de mano dividida puede definirse como un ratio disminuido del PAMC APB/ADM. Kuwabara et al. (27) reportaron este fenómeno en 41% de los casos de pacientes con ELA, Galnares-Olalde et al. (8) encontraron una prevalencia de mano dividida del 70% de los pacientes con ELA. En pacientes sanos, el índice de mano dividida se encuentra en el 5% de pacientes sanos (27). En nuestro estudio, ningún paciente sano presentó un índice neurofisiológico menor a 0.6, en tanto que en pacientes con ELA, este tuvo una prevalencia del 60%.

Para nuestro conocimiento, no existen estudios previos que se hayan propuesto investigar la prevalencia del índice de mano dividida en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, sin embargo, debido a que no se ha determinado con exactitud la fisiopatología subyacente al fenómeno de mano dividida y debido a que existe controversia con respecto a si este es un reflejo de la afección tanto de neurona motora superior como inferior o únicamente de la primera (8)(27)(28), consideramos que es crucial determinar si en otros modelos de enfermedad con afección exclusiva de la motoneurona superior se encontrará este índice con la

misma frecuencia descrita para los pacientes con ELA. En el presente estudio, el índice de mano dividida se documentó en 2 (20%) pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

La principal limitación de nuestro estudio consiste en que se tomó una muestra pequeña, así como un menor número de pacientes incluidos en el grupo de enfermedad cerebrovascular isquémica en comparación con los dos grupos restantes.

X CONCLUSIÓN.

El fenómeno de mano dividida tiene una alta prevalencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, encontrándose presente aún en estadios tempranos de la enfermedad. Se requieren más estudios para establecer el significado clínico de este índice en pacientes con lesión exclusiva de neurona motora superior por otros mecanismos, como es el caso de la enfermedad cerebrovascular isquémica, para determinar con un mayor nivel de certeza su utilidad diagnóstica en pacientes en etapas tempranas de enfermedad de motoneurona y delucidar finalmente la fisiopatología subyacente a este fenómeno.

XI BIBLIOGRAFÍA

1. Vidovic M, Müschen LH, Brakemeier S, Machetanz G, Naumann M, Castro-Gomez S. Current State and Future Directions in the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*. (2023) 12,736.
2. Feldman, E.L.; Goutman, S.A.; Petri, S.; Mazzini, L.; Savelieff, M.G.; Shaw, P.J.; Sobue, G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet* (2022), 400, 1363–1380.
3. Šteřtkářová, I.; Ehler, E. Diagnostics of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Up to Date. *Diagnostics* 2021, 11, 231.
4. Goutman, S.A.; Hardiman, O.; Al-Chalabi, A.; Chió, A.; Savelieff, M.G.; Kiernan, M.C.; Feldman, E.L. Recent Advances in the diagnosis and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet Neurol*. 2022, 21, 480–493.
5. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. Apr 2020;267(4):944–953.
6. Ryan M, Heverin M, McLaughlin RL, Hardiman O. Lifetime Risk and Heritability of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. Nov 1 2019;76(11):1367–1374. doi:10.1001/ jamaneurol.2019.2044.
7. Mitchell JD, Callagher P, Gardham J, Mitchell C, Dixon M, Addison-Jones R, et al. Timelines in the diagnostic evaluation of people with suspected amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)-a 20-year review: can we do better? *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:537-41.
8. Galnares-Olalde JA, López-Hernández JC, Jorge-De Saráchaga A, Cervantes-Uribe R, Vargas-Cañas ES. Split hand phenomenon: An early marker for amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Mex Neuroci* (2021) 22(4).

9. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. Dec 2000;1(5):293–9.
10. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. Nov 2012;69(11):1410–6. doi:10.1001/archneurol.2012.254
11. Brooks, BR El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 1994, 124, 96–107.
12. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Aug 2020;131(8)
13. Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. May 2021;89(5):979–986.
14. Vucic S, Rutkove SB. Neurophysiological biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2018, 31:640 – 647.
15. Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, et al. The sensitivity and specificity of threshold-tracking transcranial magnetic stimulation for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015; 14:478 – 484.
16. Swash M, de Carvalho M. The neurophysiological index in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5(Suppl 1):108 – 110.
17. Wijeskera LC, Leigh N. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Orphanet Journal of rare diseases*. 2009 4:3
18. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chió A, Rix-Brooks B, H van den Berg L. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1182–94.

19. Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M et al. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:969–972.
20. Dong-Gun K, Yoon-Ho H, Je-Young S, Kee Hong P, Sung-Yeon S, Kwang-Woo L et al. Split-hand phenomenon in amyotrophic lateral sclerosis: a motor unit number index study. *Muscle Nerve*. 53: 885–888, 2016.
21. Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, Stroud J, Vucic S. Split Hand Index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 124 (2013) 410–416.
22. Wang ZL, Cui L, Liu M, Zhang K, Liu S, Ding Q. Split-hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: differences in dysfunction of the FDI and ADM spinal motoneurons. *Front Neurosci*. 2019;13:371.
23. Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:399-403.
24. De Carvalho M, Chio A, Dengler R, Hecht M, Weber M et al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: Markers of progression in clinical trials. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2005; 6: 17–28.
25. C Patten, J Lexell, H Brown. Weakness and strength training in persons with poststroke hemiplegia: rationale, method and efficacy. *J Rehabi Res Dev* 2004:293-312.
26. JW Ramsay, PJ Barrance, TS Buchannan, JS Higginson. Paretic muscle atrophy and non contractile tissue content in individual muscles of the post stroke lower extremity. *Journal of biomechanics*. 2011:2741-2746.
27. S Kuwabara. *Electrodiagnostic Approach to Motor Neuron Disease: Split Hand in ALS*. doi:10.1016/j.clinph.2021.02.084.

28. NH Mohammed, FB Hamdan, AM Al-Mahdawi. Evaluation of F wave and split hand index in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery. 2020.