

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN
MEDICINA



**ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE LA PRIMERA Y SEGUNDA MOTONEURONA EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA**

AUTOR: BERNAT LLINARES, ÁLVARO

TUTOR: ECHEVARRÍA AZA, DIEGO

COTUTORA: GAVILÁ LATTUR, TERESA

Departamento y Área: NEUROANATOMÍA - NEUROFISIOLOGÍA

Curso académico 2021- 2022

Convocatoria de junio

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Palabras clave	5
Keywords	5
Introducción	6
Concepto y aspectos generales.....	6
Epidemiología.....	6
Etiología y neuropatología.....	7
Anatomía patológica.....	8
Manifestaciones clínicas	9
Diagnóstico clínico.....	11
Electrodiagnóstico en Esclerosis Lateral Amiotrófica ^(7,9,11,12,12,21)	13
Diagnóstico diferencial	15
Tratamiento	16
Pronóstico	17
Objetivos	18
Material y métodos	19
Resultados	20
Diagnóstico: Afectación 1ª y/o 2ª Motoneurona	20
Epidemiología.....	22
Conducción nerviosa sensitiva	23
Conducción nerviosa motora	24
Ondas F	25
Actividad de inserción.....	26
Afectación espontánea en las distintas regiones musculares.....	27
Afectación crónica en las distintas regiones musculares.....	31
Reclutamiento disminuido	34
Patrones de inestabilidad de los potenciales de unidad motora	37
Discusión	39
Conclusiones	46
Bibliografía	48
Anexo 1: Neuropatología	52
Anexo 2: Criterios diagnósticos actuales de la Esclerosis Lateral Amiotrófica basados en los criterios Gold Coast:⁽¹⁰⁾	53
Anexo 3: COIR - INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE	55

Resumen

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por originar un deterioro progresivo, disfunción y pérdida de las motoneuronas superiores ubicadas en la corteza primaria motora, cortezas suplementarias motoras y/o en las neuronas motoras inferiores, localizadas en los núcleos del tronco encefálico y el asta anterior de la médula espinal. Esta neurodegeneración conduce a una debilidad muscular progresiva, espasticidad y atrofia. El diagnóstico es clínico; se centra fundamentalmente en la detección de lesiones a nivel de la primera (cortical) o segunda motoneurona (troncal/espinal) y permite, mediante técnicas neurofisiológicas, registrar alteraciones donde aún la clínica es muy escasa. Además, constata y localiza afectación en las regiones bulbar, y segmentos medulares cervical, dorsal, lumbar y sacro mediante pruebas de electrodiagnóstico como es la electromiografía con aguja para el estudio de la segunda motoneurona y la estimulación magnética transcraneal para el estudio de la primera motoneurona. Estas mediciones, registran actividad eléctrica muscular anormal en reposo y durante la contracción, buscando patrones neurogénicos anómalos. Otras herramientas clave son los estudios de conducción nerviosa sensitiva y motora. Las técnicas de electrodiagnóstico se encargan de monitorizar la progresión de la enfermedad y otorgan información esencial pronóstica de los pacientes, que junto con un diagnóstico temprano de esta patología aumenta el beneficio de las diferentes intervenciones terapéuticas. El pronóstico es pobre y el diagnóstico diferencial es difícil respecto a otras patologías de la columna cervical, lumbosacra o la miastenia gravis. En este estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de ELA en el Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant se quiere ahondar en las características comunes de los análisis obtenidos en el electrodiagnóstico de esta enfermedad.

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive deterioration, dysfunction, and loss of upper motor neurons located in the primary motor cortex, supplementary motor cortices, and/or lower motor neurons, located in the nuclei of the brain stem, brain and the anterior horn of the spinal cord. This neurodegeneration leads to progressive muscle weakness, spasticity, and atrophy. Diagnosis is clinical; it focuses fundamentally on the detection of lesions at the level of the first (cortical) or second motor neuron (trunk/spinal) and allows, through neurophysiological techniques, to record alterations where clinical symptoms are still very scarce. In addition, it confirms and locates involvement in the bulbar regions, and cervical, dorsal, lumbar and sacral spinal cord segments through electrodiagnostic tests such as needle electromyography for the study of the second motor neuron and transcranial magnetic stimulation for the study of the first motor neuron. These measurements record abnormal muscle electrical activity at rest and during contraction, looking for abnormal neurogenic patterns. Other key tools are sensory and motor nerve conduction studies. Electrodiagnostic techniques are responsible for monitoring the progression of the disease and provide essential prognostic information for patients, which, along with an early diagnosis of this pathology, increases the benefit of the different therapeutic interventions. The prognosis is poor, and the differential diagnosis is difficult with respect to other pathologies of the cervical or lumbosacral spine or myasthenia gravis. In this retrospective study of patients diagnosed with ALS at the Sant Joan d' Alacant University Hospital, the aim is to insight into the common characteristics of the analysis obtained in the electrodiagnosis of this disease.

Palabras clave

Esclerosis Lateral Amiotrófica, ELA, Diagnóstico, Electromiografía, Enfermedades de las motoneuronas, Neurona motora superior, Neurona motora inferior, Electrofisiología, Neurofisiología Clínica, Estudios de conducción nerviosa. Diagnóstico diferencial.

Keywords

Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, Diagnosis, Electromyography, Motor neuron disease, Upper motor neuron, Lower motor neuron, Electrophysiology, Clinical neurophysiology, Neural conduction studies, Differential diagnosis.



Introducción

Concepto y aspectos generales

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida comúnmente como la enfermedad de Lou Gehring (jugador norteamericano de béisbol que falleció a causa del ELA en 1941 a los 37 años), es una enfermedad neurodegenerativa de origen desconocido, caracterizada por la afectación difusa de las motoneuronas del sistema nervioso, tanto corticales, como bulbares y espinales. Fue descrita por primera vez por el médico francés Jean-Martin Charcot en el año 1874. Esta patología inevitablemente mortal es considerada como la afectación neurodegenerativa progresiva más grave de todos los trastornos neuro-degenerativos y, además, se califica como la enfermedad más frecuente dentro del grupo de patologías que afectan a las motoneuronas, ya que altera de modo central y/o periférico a las motoneuronas de la corteza cerebral, a la vía piramidal, a las neuronas del asta anterior de la médula espinal y a las motoneuronas inferiores.^(1,2,7) Se caracteriza por diversos grados de parálisis progresiva de las extremidades, alteración de la función bulbar (disartria, disfagia) e insuficiencia respiratoria restrictiva por afectación de los músculos respiratorios.

Epidemiología

ELA es una enfermedad poco frecuente o rara (**ORPHANET#803**). Es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de motoneurona, que otorga un pronóstico medio de 3 a 5 años a los pacientes que la padecen, causando la muerte finalmente por parálisis y fallo respiratorio diafragmático fundamentalmente. Posee una mayor afectación en varones que en mujeres (1,5/1), la edad media de inicio es de 60-65 años a nivel mundial, siendo más tardía en mujeres y en la forma bulbar. Respecto a la prevalencia, es aproximadamente de 2-4 casos por 100.000 habitantes/año. En ciertas regiones del

Pacífico como, por ejemplo, Guam o Nueva Guinea se han notificado focos endémicos de mayor prevalencia. ^(1,2,3,8) En España, la enfermedad afecta a unas 3.000-4.000 personas, cuenta con 1.000 casos nuevos cada año y con una prevalencia de 6,1/100.000 habitantes (registrada en 2017). ⁽²²⁾ Cada año se diagnostican 900 nuevos casos de ELA, pero su catalogación como enfermedad rara supone unas ayudas económicas mucho más reducidas que las que se podrían conseguir, si se eliminara a la Esclerosis Lateral Amiotrófica de esta categoría. ⁽²²⁾

Etiología y neuropatología

Se desconoce la etiología de esta enfermedad. Fundamentalmente, se diferencian 2 formas: ELA familiar, presente en un 10% de los casos, con patrón autosómico dominante y con debut precoz y la ELA esporádica, en el 90% de los pacientes y cuyo inicio se encuentra por encima de los 50 años. Las formas genéticas (10%) son debidas a mutaciones en un 33% en el gen c9orf72, un 20% son mutaciones en SOD1 (superóxido dismutasa) y finalmente, un 5% de alteraciones en el TARDBP y FUS. ^(1,2)

Se han incluido como factores de riesgo ⁽⁵⁾: el tabaquismo, la exposición a productos tóxicos-químicos como mercurio, arsénico, el aminoácido metilamino alanina, plaguicidas, insecticidas y en los últimos estudios realizados se asocia con personas del ámbito militar. ⁽³⁾

Respecto a la neuropatología (ver anexo 1), aparece una serie de alteraciones a nivel de los neurofilamentos, axones, citoplasma y en ciertos casos, se ha observado inmunoreactividad de la superóxido dismutasa Cu/Zn (SOD1).

Anatomía patológica

Se produce una degeneración de las motoneuronas superiores, o también llamadas corticoespinales o células de Betz ⁽⁸⁾, que se encuentran en el cuerpo de la quinta capa del córtex motor y cuyos axones, que forman la vía piramidal descienden mediante proyecciones para hacer sinapsis con las motoneuronas inferiores. Estas segundas motoneuronas también se ven afectadas incluyendo lesión en las astas anteriores medulares (ver figura 1) y los núcleos motores del troncoencéfalo, excepto los núcleos oculomotores.

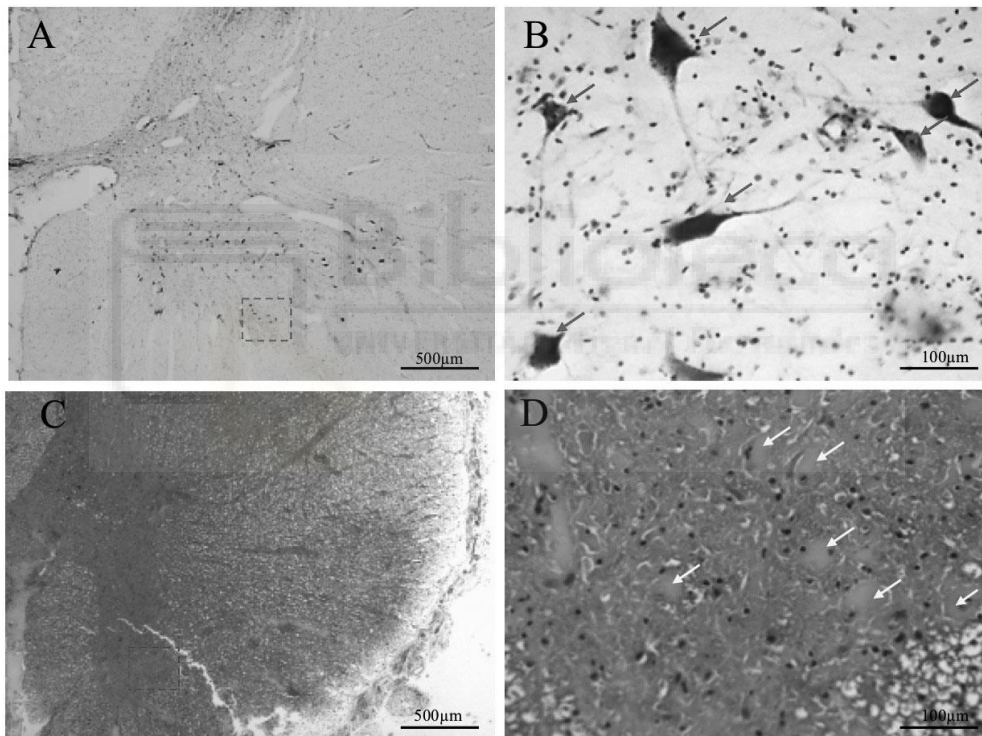


Figura 1: A es un segmento medular del tronco cervical de un paciente normal. El rectángulo con líneas discontinuas que se observa en la imagen B y representa un campo del asta anterior con la observación de las motoneuronas bajo tinción de Nissl (flechas). B es ejemplo de un segmento medular toraco-lumbar del asta anterior de un paciente con ELA. El rectángulo con líneas discontinuas representado en D, se observa la ausencia de estas motoneuronas. Las flechas representan el lugar donde deberían estar. Estas médulas espinales se encuentran pobladas de astrocitos. Imágenes obtenidas del repositorio en el laboratorio de Dr. Echevarría. Instituto de Neurociencias de Alicante.

Por último, se han observado zonas de pérdida neuronal que incluyen ciertos grados de gliosis astrocítica y retracción neuronal con una afectación precoz del citoesqueleto, que conlleva a la muerte de la neurona.^(1,8)

Manifestaciones clínicas

Según las referencias bibliográficas revisadas^(1,5,7,8,9), esta patología presenta 3 tipos: ELA de 1ª, de 2ª o de 1ª y 2ª motoneurona. Cursa con signos combinados de primera y/o segunda motoneurona:

- 1ª Motoneurona: se objetiva espasticidad, hiperreflexia, Babinski positivo, afectación de las vías corticobulbares y labilidad emocional.
- 2ª Motoneurona: el síntoma clave es la debilidad, con pérdida progresiva de fuerza, identificándose con mayor facilidad en la parte distal de la extremidad y con mayor afectación en la extensión muscular. Cursa con disfagia, disartria, fasciculaciones y atrofia progresiva de los músculos. En los casos en los que la musculatura bulbar se encuentre alterada, debutan síntomas como disartria, disfagia o cambios en la voz.⁽⁹⁾

El curso clínico de esta enfermedad puede comenzar por un síndrome bulbar, por un síndrome de primera motoneurona (esclerosis lateral primaria) o por un síndrome de motoneurona inferior.⁽⁶⁾

No hay trastornos sensitivos, ni oculomotores (hasta fases terminales de la enfermedad), ni tampoco autonómicos (esfínteres, función sexual). Por lo tanto, el núcleo de Onuf (núcleo del nervio pudendo) que se define como núcleo de células del encéfalo dismórfico de la médula espinal que inerva los músculos estriados perineales y encargado de la constricción vesical y vaginal, no se encuentra afectado.^(1,5,7)

Según progresa la enfermedad, van apareciendo signos de parálisis muscular, por lo que surgen problemas como anartria, disfagia y disnea, ya que los músculos inspiratorios y espiratorios se alteran, de ahí proviene la importancia del fallo respiratorio.^(8,9)

Existe una relación entre la demencia fronto-temporal (DFT) y ELA. Según algunos estudios, se reporta que la frecuencia de este tipo de demencia se presenta entre un 5% al 25% de los casos. La aparición de la DFT puede ser antes o después de las manifestaciones clínicas de degeneración de neurona motora inferior y superior. En cuanto a las manifestaciones cognitivas, varios estudios comentan que en el 15-50% de casos, se pueden presentar cambios de personalidad, desarrollo de comportamientos obsesivos y deterioro del juicio.⁽⁸⁾

Un caso clínico típico de paciente con una enfermedad avanzada cursará con amiotrofia extensa, asimétrica y generalizada, con fasciculaciones, exaltación de los reflejos miotáticos, Babinski positivo, debilidad y con síntomas bulbares. En fases avanzadas progresa la incontinencia de esfínteres.⁽⁸⁾

Síndrome de la motoneurona superior e inferior

	SÍNDROME DE NEURONA MOTORA SUPERIOR	SÍNDROME DE NEURONA MOTORA INFERIOR
ATROFIA	Leve, en desuso	Intensa
FASCICULACIONES	No	Habituales
TONO	Espasticidad	Hipotonía
DISTRIBUCIÓN DE LA DEBILIDAD	Regional / Piramidal	Distal o segmentaria
REFLEJOS TENDINOSOS	Hiperactivos (Clonus)	Hipoactivos o ausentes
REFLEJOS CUTÁNEOS (abdominales, cremastérico)	Abolidos	Conservados
SIGNO DE BABINSKI	Presente	Ausente

Tabla 1: Diferencias entre síndrome de la motoneurona superior e inferior. Realizada a través de las referencias bibliográficas revisadas.

Diagnóstico clínico

Los criterios de El Escorial fueron publicados en 1994 ⁽⁷⁾ para el diagnóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica y ante la gran variedad de alteraciones clínicas que se pueden manifestar al principio del curso de la ELA se describían 4 categorías: definitiva, probable, posible y sospechada. Posteriormente, se determinó clínicamente que pacientes fallecidos por esta patología no estaban incluidos en dichas categorías por lo que, para aumentar la sensibilidad diagnóstica, se realizó una revisión de estos criterios en el año 2000. Entre los principales cambios realizados se incluyó una nueva categoría llamada: “ELA probable respaldada por laboratorio” que permitía el uso de elementos de electrodiagnóstico, como la electromiografía para poder sustituir los elementos clínicos del diagnóstico y, además, se eliminó la categoría: sospechada. ⁽⁷⁾

Años después, en 2006 se publicaron los nuevos criterios de Awaji – Shima ^(7,10). Estos nuevos elementos diagnósticos modificaron los anteriores criterios de El Escorial revisados incluyendo una serie de cambios, entre los cuales, destaca la eliminación de la categoría de “ELA probable respaldada por laboratorio” manteniendo las categorías posible, probable y definitiva. Otro importante cambio, fue una mayor integración de los datos de electromiografía que pueden indicar ELA. Tras estos criterios, la aparición de pequeñas contracciones musculares involuntarias, llamadas fasciculaciones, marcador de una denervación más precoz y signo de motoneurona inferior, serían suficientes. De este modo, se consiguió integrar aún más los criterios electrofisiológicos con los hallazgos de la exploración clínica.

Se determinaron difíciles de aplicar y con errores diagnósticos ya que, mediante estudios realizados, la progresión de la enfermedad puede o no tener una evolución a través de las 3 categorías o que pacientes diagnosticados inicialmente de posible ELA fallecían sin cumplir los criterios para poder categorizarlos en patología probable o definitiva.

Finalmente, tras los recientes avances en las técnicas de imagen, genéticas y principalmente en las pruebas neurofisiológicas se realizó una última modificación y se publicaron en el año 2019 los criterios Gold Coast (ver anexo 2). Esta revisión afirma que no sólo los trastornos motores y nerviosos forman parte de la enfermedad sino, que también se engloban los cambios cognitivos, conductuales y/ o psiquiátricos.⁽¹⁰⁾

Electrodiagnóstico en Esclerosis Lateral Amiotrófica (7,9,11,12,12,21)

El diagnóstico mediante la neurofisiología incluye la electroneurografía y la electromiografía. El electromiograma tiene como objetivos confirmar la afectación neurógena de los músculos implicados, descubrir la afectación subclínica de otros músculos y objetivar pérdida de unidades motoras con potenciales polifásicos y actividad espontánea de denervación (ondas positivas, fibrilaciones, fasciculaciones).

En la ELA, la EMG debe mostrar:

- Signos de denervación aguda (presencia de una actividad eléctrica patológica durante el reposo muscular; fibrilaciones, ondas agudas positivas y potenciales de fasciculación), en uno o varios músculos de una o varias extremidades, del tronco, el abdomen o en músculos dependientes de núcleos de nervios craneales bulbares o protuberanciales.
- Evidencia de denervación crónica (potenciales de unidad motora de duración y amplitudes aumentadas y con densidad de fibra aumentada).
- Evidencia de pérdida de motoneuronas periféricas, con un reclutamiento pobre en el esfuerzo muscular máximo, así como potenciales de unidad motora inestables.

La electromiografía con aguja se realiza en las diferentes regiones musculares: cervical (extensor común de los dedos, primer interóseo dorsal, trapecio, bíceps, esternocleidomastoideo), lumbar (cuádriceps, tibial anterior), sacro (glúteo mayor, gastrocnemios), dorsal (paraespinal, recto abdominal) y facial-bulbar (mentón, orbicular de los labios, masetero).

Por otro lado, la electroneurografía estudia las conducciones motoras, las conducciones sensitivas y las ondas F. Este tipo de ondas, se definen como potenciales de acción

musculares compuestos, que se evocan intermitentemente al aplicar un estímulo supramáximo a un nervio motor y se registran realizando una estimulación antidrómica a las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. En el inicio de esta enfermedad, suelen tener características normales, y conforme progresa la ELA con la correspondiente pérdida de motoneuronas, la latencia de las ondas F se prolonga.⁽¹³⁾

La estimulación magnética transcraneal es otra prueba electrofisiológica utilizada durante el examen de alteraciones a nivel de la primera neurona motora mediante el registro desde la corteza de umbral, que suele estar disminuido debido a la excitabilidad neuronal; en este estudio se mide el tiempo de conducción central, realizando un estímulo en la corteza motora y en región cervical mediante facilitación, que es normal en estos pacientes. Además, se estudia el período silente estimulando en córtex y recogiendo en ambas manos (adm(ul)), mediante facilitación y por medio de la realización de un barrido de 500 ms, se observa unos períodos entre potenciales acortados, debidos a la hiperexcitabilidad neuronal. El período silente en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica está acortado, especialmente a altas intensidades de estímulo, en las cuales hay un fallo en la progresión, pudiendo llegar a encontrarse abolido en fases avanzadas de la enfermedad.⁽¹⁵⁾

En el servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario de Sant Joan D'Alacant, se registran las conducciones motoras y las ondas F en los miembros superiores a través de los nervios mediano y cubital y, en los miembros inferiores se miden en los nervios peroneo y tibial. Las conducciones sensitivas en miembros superiores se estudian en los nervios mediano y cubital y en los MMII en los nervios sural y peroneal superficial.

En los pacientes con ELA la conducción sensitiva debe ser normal, sin presentar alteraciones ^(12,13). En el músculo normal en reposo no debe haber actividad eléctrica, es lo que se llama silencio eléctrico, esto sucede en todos los puntos de inserción, excepto cuando la punta de la aguja se sitúe cerca de la placa motora o placa terminal. El ruido de placa motora es una actividad continua, de baja amplitud, irregular con potenciales negativos de corta duración y se le llama actividad de inserción⁽¹¹⁾.

Diagnóstico diferencial

Para realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías, como las enfermedades neurodegenerativas, la atrofia espinal, la poliomielitis, el síndrome postpolio, la siringomielia, miastenia gravis o el síndrome de Eaton-Lambert, se requiere el uso de la información del examen clínico y de las pruebas de electrodiagnóstico como la electromiografía y de los estudios de neuroimagen asociados.^(8,13,16)

Dentro de las enfermedades que pueden ocasionar un diagnóstico erróneo de ELA se encuentran las enfermedades de la motoneurona inferior, como la atrofia muscular espinobulbar ligada a X (enfermedad de Kennedy) o la atrofia muscular espinal hereditaria.

También, se puede realizar un diagnóstico diferencial con patologías de la columna cervical o lumbosacra, polirradiculopatías, hernias discales, compresiones medulares, canal lumbar estrecho, paraparesia espástica familiar, mielopatías, artrosis, periartritis, o con trastornos endocrinos como hipo-hipertiroidismo, osteomalacia, paraproteinemias, síndromes paraneoplásicos como en el caso de la enfermedad de Hodking o con accidentes cerebrovasculares o con tumores intramedulares.^(8,13,16)

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad con tan mal pronóstico, sólo caben realizar unas excepcionales medidas paliativas, sintomáticas, psicológicas y de rehabilitación para ayudar al paciente de la mejor forma posible a afrontar su enfermedad. Para llevar a cabo estas medidas, se debe destacar la importancia de las unidades multidisciplinares para poder seguir la evolución del paciente de manera correcta mediante las diversas especialidades (unidad hospitalaria a domicilio, neumología, rehabilitación, neurología, neurofisiología, psicología, ...).^(1,7,8) El tratamiento de soporte respiratorio y nutricional mediante gastrostomía es la medida fundamental para prolongar la supervivencia de estos pacientes.

El Riluzol (benzotiazol) es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la ELA, ya que parece aumentar discretamente la supervivencia, especialmente en pacientes con clínica de inicio bulbar.^(1,7,8)

La Fundación Diógenes para la Investigación de la ELA inició dos líneas de investigación básicas en el Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Dr. Martínez Pérez y Dr. Geijo Barrientos). Del primer ensayo, abierto en el 2001, se ha conseguido un ensayo clínico en fase II de terapia celular con células madre de médula ósea autólogas en pacientes con ELA, que se está llevando a cabo entre el hospital de La Arrixaca de Murcia y el Hospital Universitario General de Alicante y el Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant y el propio Instituto de Neurociencias. El objetivo es conocer el efecto del tratamiento con células madre por vía intramuscular en principio en mano y pierna y, en el caso de obtener resultados positivos, diseñar otros estudios para tratar músculos de importancia vital como son los respiratorios, los de la garganta o los grandes músculos de las extremidades.

Pronóstico

El pronóstico es infausto, la supervivencia media es de 3-4 años y desde el diagnóstico es de 3 años en más del 50% de los pacientes (6 años como máximo). Durante su evolución, van originándose complicaciones respiratorias, fallos musculares involuntarios, trastornos de la deglución, etc.; haciendo a las personas afectadas totalmente dependientes para realizar las actividades de la vida diaria. La bronconeumonía aspirativa se considera la causa de muerte más frecuente en los pacientes con ELA.⁽²⁾



Objetivos

Los objetivos propuestos para este trabajo de investigación realizado sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) son:

- Objetivo principal:
 - Estudiar y analizar patrones electrofisiológicos de afectación neuromuscular en pacientes diagnosticados de ELA.

- Objetivos específicos:
 - Estudiar la epidemiología de los pacientes afectados por ELA incluidos en este estudio.
 - Determinar el patrón de alteración de la vía motora corticoespinal. (primera motoneurona y/o segunda neurona motora)
 - Determinar si se objetiva afectación electromiográfica a nivel sensitivo y a nivel motor.
 - Identificar patrón de afectación medular segmentaria (bulbar, cervical, dorsal, lumbar y sacra) y musculatura asociada, diferenciando entre musculatura proximal y distal.
 - Estudiar el grado de afectación segmentaria (denervación aguda y crónica) en las diferentes regiones medulares.
 - Estudiar e identificar diferencias electrofisiológicas relacionadas con patrones de inestabilidad, reclutamiento, actividad de inserción y ondas F entre las diferentes regiones musculares.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente 10 pacientes diagnosticados de Esclerosis Lateral Amiotrófica (7 mujeres y 3 hombres) en los años 2017 (10%), 2019 (50%), 2020 (10%), 2021 (10%) y 2022 (20%), cuya evolución se encuentra hoy en día en seguimiento por el Servicio de Neurofisiología del Hospital de Sant Joan D'Alacant, para determinar cambios a nivel eléctrico de las motoneuronas en las diferentes regiones bulbar, cervical, dorsal, lumbar y sacra mediante técnicas de electrodiagnóstico.



Resultados

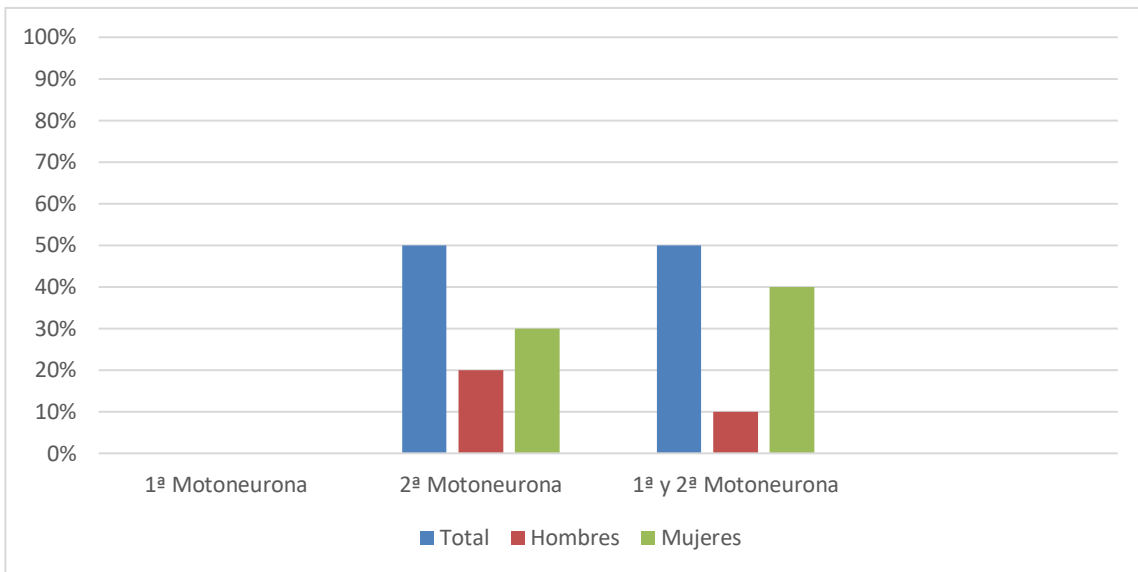
Los resultados han sido obtenidos tras haber analizado los datos electrofisiológicos obtenidos mediante técnicas de neurofisiológicas (conducciones nerviosas motoras, sensitivas, ondas F y electromiografía de aguja) en 10 pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), cuya clínica me fue transmitida de manera anónima por mi cotutora, la Dra. Teresa Gavilà, neurofisióloga del Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant.

A continuación, analizamos una correcta exploración física, clínica y electrodiagnóstica de nuestros pacientes incluidos en este estudio.

Diagnóstico: Afectación 1ª y/o 2ª Motoneurona

Clasificamos a los pacientes según las neuronas motoras afectadas:

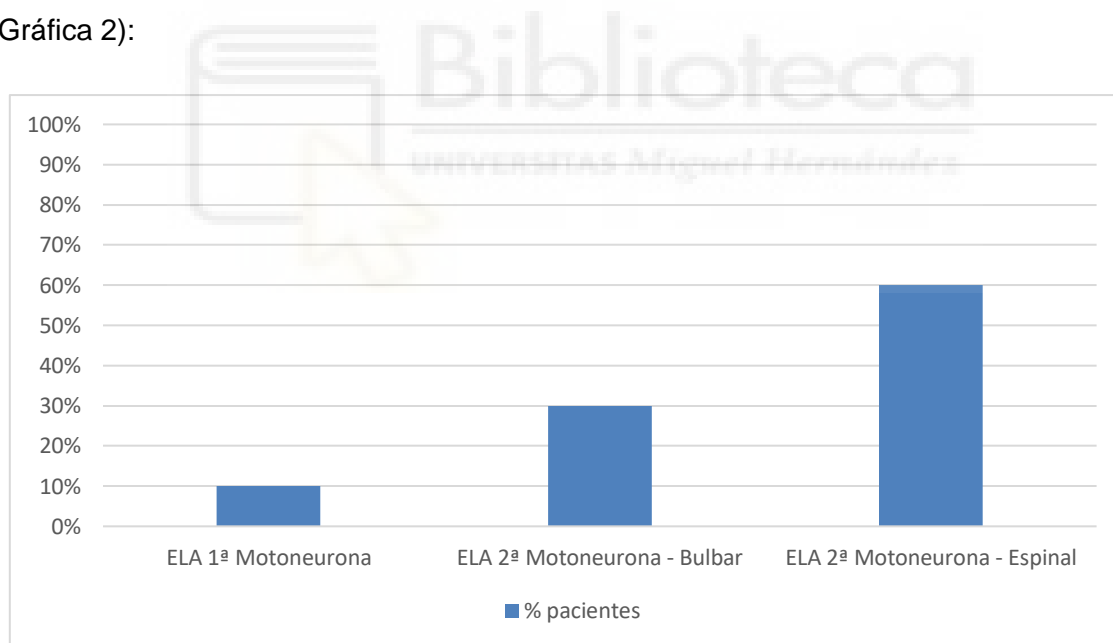
- **Afectación de primera y segunda motoneurona:** en el 50% de los pacientes. De ellos, 4 fueron mujeres (80%) y 1 hombre (20%) (Gráfica 1).
- **Afectación únicamente de primera motoneurona:** Aunque se realizó al 50% de los pacientes un estudio de estimulación transcraneal para la afectación de la primera neurona, no se encontró en ninguno de ellos dicha singular alteración (Gráfica 1).
- **Afectación únicamente de segunda motoneurona:** 50% de los pacientes. Aunque, sumando a este grupo de pacientes los afectados por tener alteradas ambas neuronas motoras, se concluye que la motoneurona inferior se encuentra alterada en el 100% de los pacientes (Gráfica 1).



Gráfica 1: Afectación de 1ª y/o 2ª motoneurona

Según el diagnóstico clínico de los pacientes podemos clasificarlos de la siguiente manera

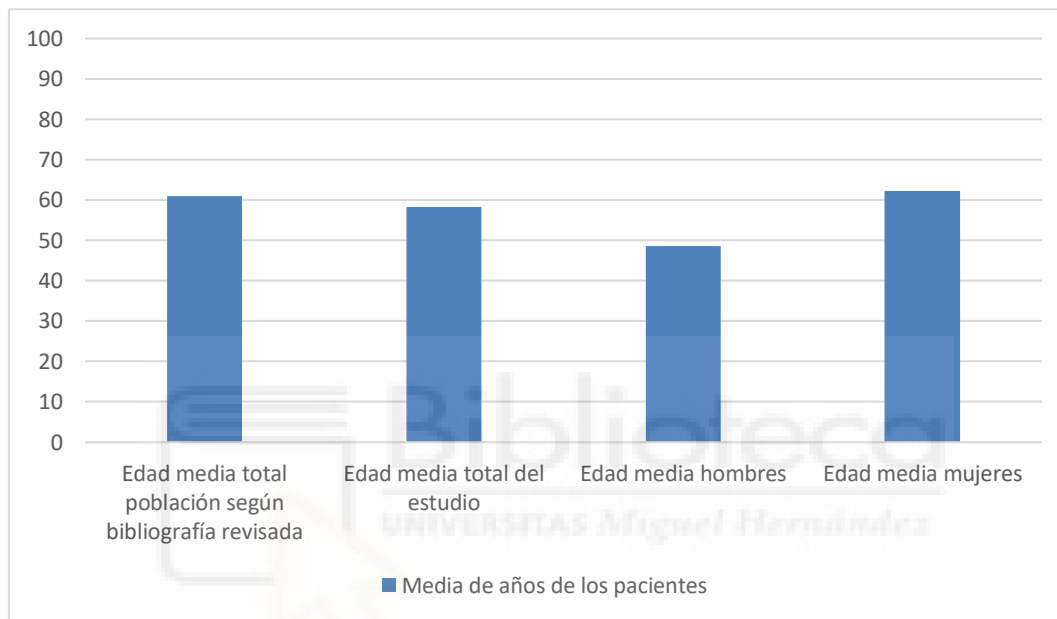
(Gráfica 2):



Gráfica 2: Diagnóstico de tipos de Esclerosis Lateral Amiotrófica

Epidemiología

Posteriormente, hicimos referencia a la edad media de diagnóstico de nuestros pacientes a estudio, siendo la media general de los 10 casos (teniendo como edad inferior un varón de 35 años y como edad superior una mujer de 83 años) de 58,2 años, concretamente, 48.6 años de media en varones y siendo en mujeres de 62.2 años (Gráfica 3).



Gráfica 3: Edad media del diagnóstico de los pacientes

En relación con la prevalencia según el sexo, la bibliografía señala una mayor afectación en hombres que en mujeres (1.5/1)⁽¹⁹⁾. En nuestro estudio (10 casos), 7 de los cuales eran mujeres y los 3 restantes hombres.

Según los estudios revisados, el pronóstico de esperanza de vida que esta patología tan progresiva y mortal posee es muy baja, entre 3 y 4 años.^(2,20) Haciendo referencia a la supervivencia de los 10 pacientes que han sido seleccionados para el estudio y que fueron diagnosticados de ELA en los años 2017 (10%), 2019 (50%), 2020 (10%), 2021 (10%) y

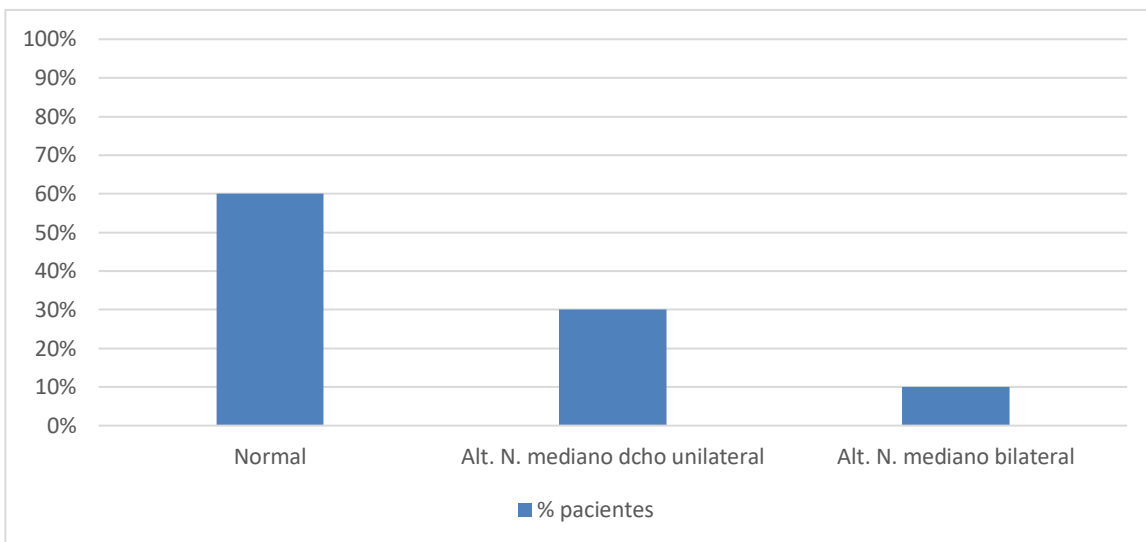
2022 (20%), se concluye que el 100% de ellos siguen con vida. Habiéndose realizado en un 30% de los casos el estudio hace 3 años.

Conducción nerviosa sensitiva

En los estudios neurofisiológicos de los pacientes con ELA no se observan alteraciones sensitivas, ya que la lesión se encuentra a nivel de las motoneuronas, de ser así, nos haría pensar en otro diagnóstico diferente y no de una afectación de la segunda motoneurona al estudiar neurofisiológicamente el nervio periférico. Sin embargo, debemos estudiar las conducciones sensitivas, ya que muchos pacientes se quejan de síntomas sensitivos.^(12,13)

De los 10 casos analizados, un 60% presenta una conducción sensitiva normal, en cambio, en el 40% restante sí que se constata lesión, en el nervio mediano unilateral derecho en el 30% de ellos y una afectación bilateral del nervio mediano en el 10% restante (Grafica 4).

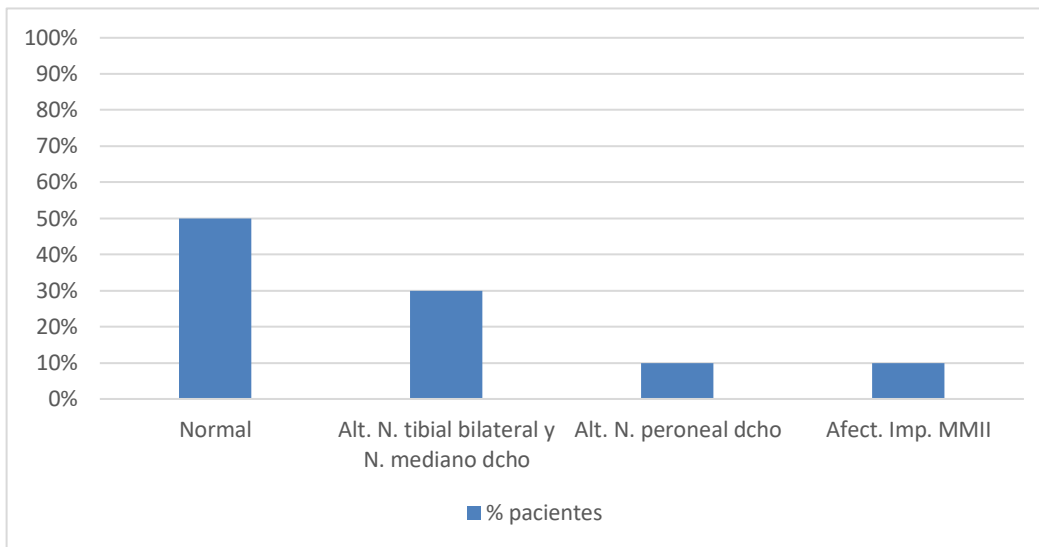
Por lo tanto, si existe lesión sensitiva se debe pensar en un diagnóstico secundario, entre otros, podría ser una patología muy frecuente, como es el síndrome del túnel carpiano derecho o bilateral en nuestros pacientes.⁽¹²⁾



Gráfica 4: Conducción sensitiva de los pacientes del estudio.

Conducción nerviosa motora

Dentro de este marco, cabe destacar los resultados que obtuve de la afectación motora, medida en las pruebas de electrodiagnóstico realizadas a los pacientes: un 50% presentó una exploración neurofisiológica normal y, por otro lado, un 30% presentaron simultáneamente una alteración bilateral en el nervio tibial y una afectación unilateral en el nervio mediano derecho. Además, en 1 paciente (10%) resultó dañado el nervio peroneal con amplitudes bajas. El último 10% restante cursó con una afectación importante en miembros inferiores (musculatura lumbar, sacra) (Gráfica 5).



Gráfica 5: Conducción motora de los pacientes del estudio.

Ondas F

Las ondas F son respuestas tardías fácilmente obtenibles y reproducibles, que pueden contribuir al diagnóstico de radiculopatías. Se registran mediante una estimulación antidrómica del 1 al 5% de las motoneuronas de la asta anterior de la médula espinal, en el inicio de esta enfermedad, suelen tener características normales, y conforme progresa la ELA con la correspondiente pérdida de neuronas motoras, la latencia de las ondas F se prolonga.^(13, 21) Cabe recalcar que otras de las patologías que observamos, muchas veces se encuentran solapadas a la enfermedad que estamos estudiando por su alta prevalencia en la población general. Por este motivo, las respuestas F anómalas son más frecuentes en otras patologías como radiculopatías que en las enfermedades motoras, aunque no se puede utilizar para distinguir ambas entre sí.⁽²¹⁾

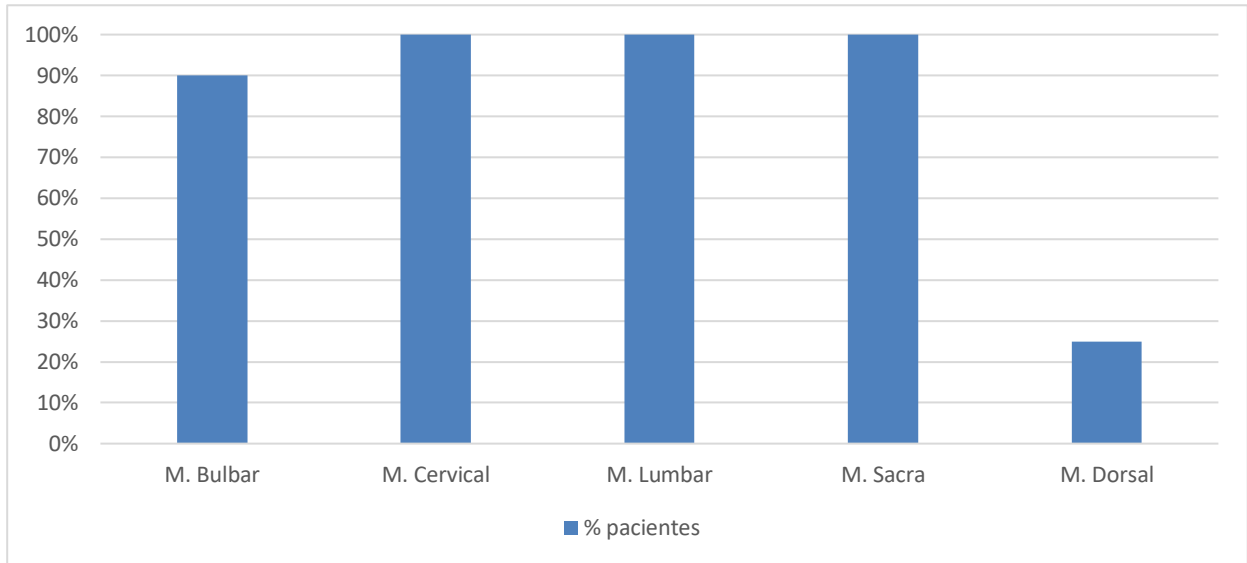
En nuestros pacientes estudiados, un 70% mostraron ondas F normales, en un 20% se registró un aumento de la latencia sólo en miembros superiores y, por último, en un 10%

de los casos todas las ondas F registradas se encontraron aumentadas, tanto en miembros superiores como en los inferiores.

Actividad de inserción

La actividad de inserción se define como un fenómeno o actividad eléctrica normal caracterizado por la presencia de espículas positivas o negativas agrupadas, irregulares, de breve duración y con alta frecuencia. Se originan en las fibras musculares lesionadas o por estimulación mecánica del electrodo de registro al penetrar en el tejido muscular. Esta actividad, se encuentra aumentada en procesos miopáticos y neuropáticos y se encuentra reducida en procesos que conlleven sustitución de músculos por grasa, casos de atrofas graves, o tras isquemia donde puede ser nula. En estudio, únicamente, el 10% de los pacientes se registró una actividad de inserción aumentada, concretamente en el músculo tibial anterior derecho (Raíces L4-L5).^(11,13,21).

Respecto a la afectación electromiográfica en los diferentes grupos musculares, pude observar el 100% de los casos presentan afectación de la musculatura cervical, lumbar y sacra (Gráfica 6). Los músculos de la región craneal-bulbar están alterados en un 90%. En la región dorsal, sólo se realizó el examen neurofisiológico a 4 pacientes, y sólo en 1 de ellos se objetiva lesión, por lo que se concluye que, se encuentra lesión dorsal en un 25% de los pacientes estudiados.



Gráfica 6: Afectación electromiográfica de las diferentes regiones musculares.

Afectación espontánea en las distintas regiones musculares:

En los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica se aprecian signos de afectación espontánea, presentando inestabilidad de membrana muscular o también llamada denervación aguda. Esta afectación espontánea y aguda se manifiesta en forma de potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y junto a fasciculaciones (Figura 2).^(7,9,11)

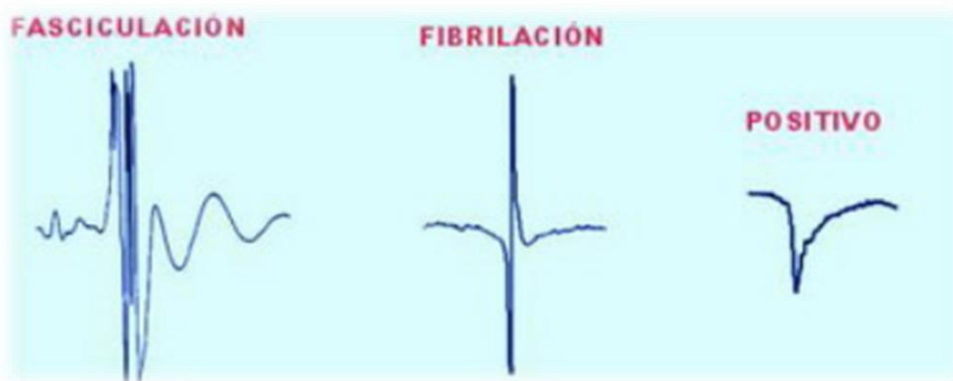


Figura 2. Ejemplos de signos de denervación aguda. (Obtenida en: <http://neurofisiologiagranada.com/emg/emg-interpretacion.htm>)

Tras estudiar los datos de esta muestra de pacientes, se observa alteración espontánea en los distintos grupos musculares. Dividimos el estudio, no sólo en las regiones, sino también entre musculatura proximal y distal (Tabla 2-6 y resumen en Gráfica 7).

Musculatura Cervical:

Musculatura	Músculo	Fibrilaciones	Ondas agudas	Fasciculaciones
Proximal	Bíceps braquial	50%	20%	0%
Distal	Extensor común de los dedos	30%	20%	0%
	Primer interóseo dorsal	10%	30%	0%

Tabla 2: Afectación espontánea en la musculatura cervical de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura Lumbar:

Musculatura	Músculo	Fibrilaciones	Ondas agudas	Fasciculaciones
Proximal	Cuádriceps femoral	10%	20%	10%
Distal	Tibial anterior	30%	30%	10%

Tabla 3: Afectación espontánea en la musculatura lumbar de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura Sacra:

Músculo	Fibrilaciones	Ondas agudas	Fasciculaciones
Gastrocnemio	10%	20%	10%

Tabla 4: Afectación espontánea en la musculatura sacra de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes)

Musculatura Dorsal:

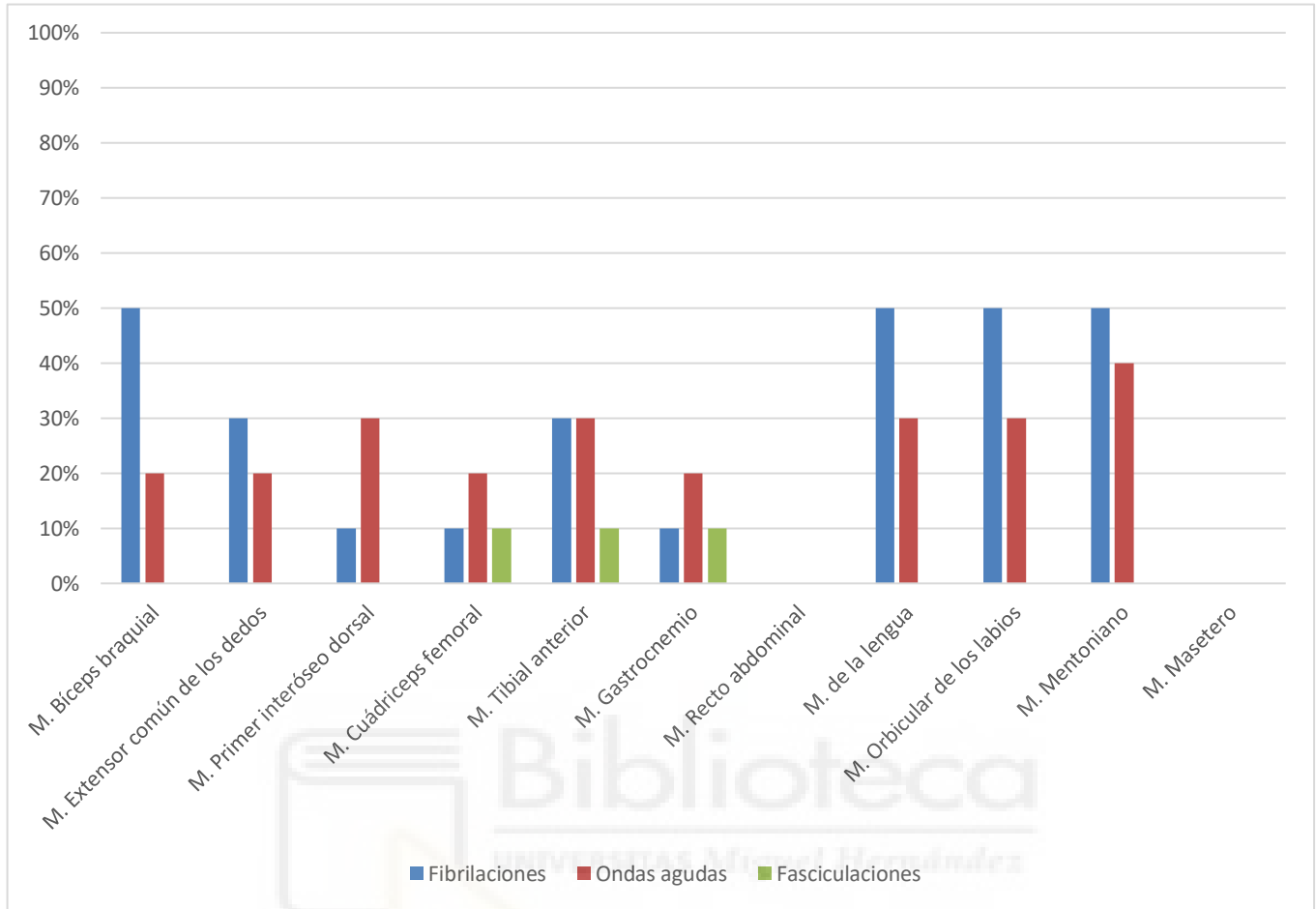
Músculo	Fibrilaciones	Ondas agudas	Fasciculaciones
Recto abdominal	0%	0%	0%

Tabla 5: Afectación espontánea en la musculatura cervical de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura Bulbar - Craneal: MM de la cara

Músculo	Fibrilaciones	Ondas agudas	Fasciculaciones
MM. de la lengua	50%	30%	0%
Orbicular de los labios	50%	30%	0%
Mentoniano	50%	40%	0%
Masetero	0%	0%	0%

Tabla 6: Afectación espontánea en musculatura bulbar de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).



Gráfica 7: Afectación espontánea en las diferentes regiones musculares. (% pacientes).

Afectación crónica en las distintas regiones musculares:

La afectación crónica se objetiva en el examen mediante electromiografía con aguja por presentar potenciales polifásicos grandes, inestables y de larga duración con potenciales satélites. La reinervación la proporciona la polifasia, debido a la necesidad que tiene una neurona no dañada de crear y realizar la ramificación colateral a la musculatura atrófica para intentar recuperar o compensar la pérdida neuronal causada por la enfermedad. Los nuevos potenciales son aberrantes y mal configurados. Cuando esta reinervación no resulta efectiva, se manifiesta la denervación crónica, que cursa con potenciales de unidad motora neurógenos crónicos, con amplitud, duraciones aumentadas y con alta tasa de disparo durante la actividad motora voluntaria. ^(12,13,21)

En los casos estudiados, se observa afectación crónica en las distintas regiones musculares de la siguiente forma (Tablas 7-11 y resumen en Gráfica 8):

Musculatura cervical:

Musculatura	Músculo	Amplitud aumentada	Duración aumentada	Potenciales polifásicos
Proximal	Bíceps braquial	90%	80%	0%
Distal	Extensor común de los dedos	80%	60%	0%
	Primer interóseo dorsal	70%	60%	10%

Tabla 7: Afectación crónica en la musculatura cervical de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura lumbar:

Musculatura	Músculo	Amplitud aumentada	Duración aumentada	Potenciales polifásicos
Proximal	Cuádriceps femoral	100%	80%	0%
Distal	Tibial anterior	100%	80%	10%

Tabla 8: Afectación crónica en la musculatura lumbar de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura sacra:

Músculo	Amplitud aumentada	Duración aumentada	Potenciales polifásicos
Gastrocnemio	80%	70%	0%

Tabla 9: Afectación crónica en la musculatura sacra de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes)

Musculatura dorsal (sólo se ha realizado el estudio neurofisiológico a 4 pacientes):

Músculo	Amplitud aumentada	Duración aumentada	Potenciales polifásicos
Recto abdominal	25%	25%	0%

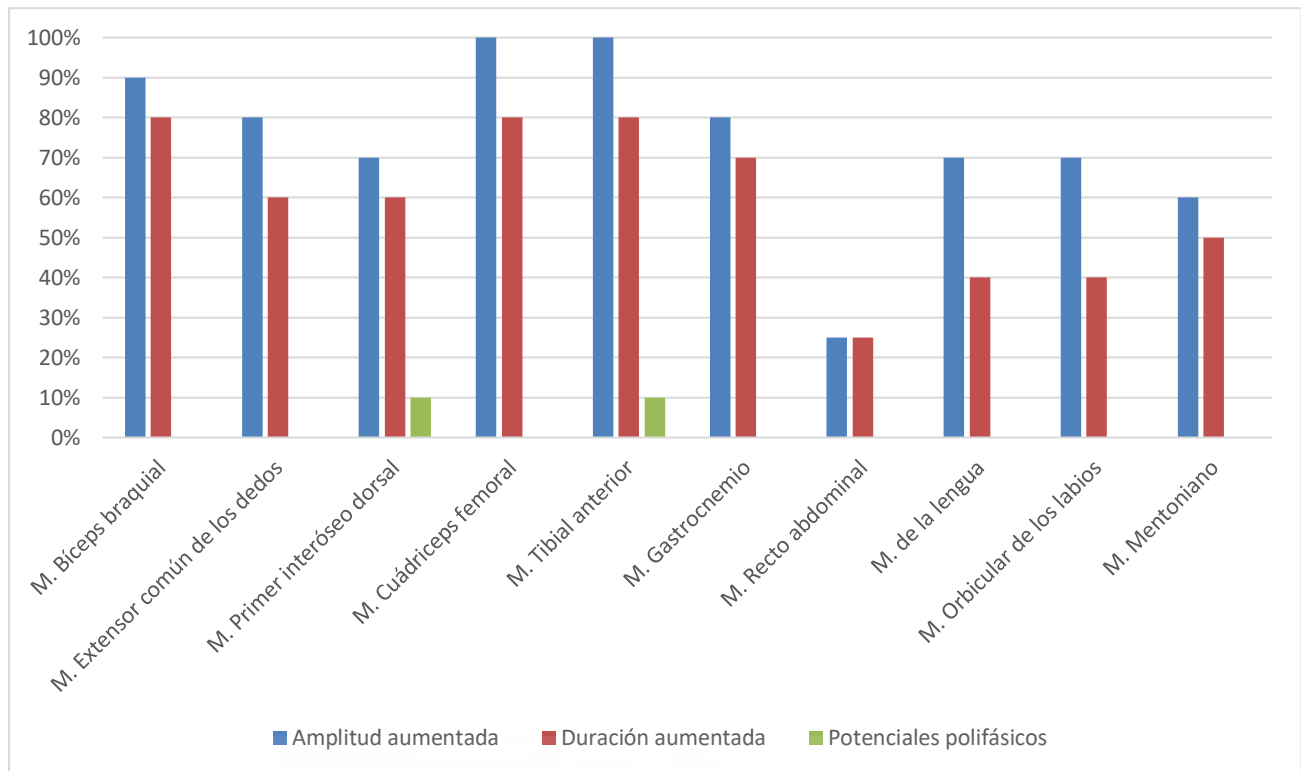
Tabla 10: Afectación crónica en la musculatura dorsal de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura bulbar-craneal: mm de la cara

Músculo	Amplitud aumentada	Duración aumentada	Potenciales polifásicos
MM de la lengua	70%	40%	0%
Orbicular de los labios	70%	40%	0%
Mentoniano	60%	50%	0%
Masetero	0%	0%	0%

Tabla 11: Afectación crónica en la musculatura bulbar-craneal de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Durante la actividad voluntaria se pide al paciente que realice un esfuerzo leve, a fin de poder observar los potenciales de unidad motora aislados (PUM) y poder analizarlos adecuadamente. También se analiza la activación y el reclutamiento de las fibras musculares, es decir, la manera que tiene el músculo de aumentar su capacidad de contracción. Para ello se suele pedir al paciente que haga el máximo esfuerzo con ese músculo, generalmente contra resistencia.^(7,11,12,21)



Gráfica 8: Denervación crónica en las diferentes regiones musculares. (% pacientes) (M. masetero 0%)

Reclutamiento disminuido

La ELA se caracteriza por presentar un reclutamiento pobre de las unidades motoras, es decir, esta disminución del reclutamiento manifiesta la pérdida de potenciales de unidad motora y suele ser un marcador precoz y sensible de alteración en



Figura 3. Reclutamiento normal, signos de reinervación, miopatía y pérdida de unidades motoras a nivel de EMG.

Obtenido: <http://neurofisiologiagranada.com/emg/emg-interpretacion.htm>

la motoneurona inferior. Debido a esta pérdida de neuronas motoras, surgen un número reducido de unidades motoras caracterizadas por presentar una rápida frecuencia de disparo cuando el paciente realiza una mayor fuerza de contracción o un esfuerzo máximo (7,13,21; Figura 3).

Tras realizar el estudio electromiográfico en las diferentes regiones musculares, los resultados relacionados con el reclutamiento en nuestros pacientes son (Tabla 12-15 y resumen en gráfica 9):

Musculatura cervical: encontramos reclutamiento pobre en el 100% de los pacientes.

Musculatura	Músculo	Reclutamiento pobre/disminuido
Proximal	Bíceps braquial	90%
Distal	Extensor común de los dedos	70%
	Primer interóseo dorsal	60%

Tabla 12: Reclutamiento disminuido en la musculatura cervical de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura lumbar:

Musculatura	Músculo	Reclutamiento pobre - disminuido
Proximal	Cuádriceps femoral	90%
Distal	Tibial anterior	100% (bilateral)

Tabla 13: Reclutamiento disminuido en la musculatura lumbar de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura sacra:

Músculo	Reclutamiento disminuido
Gastrocnemio	70%

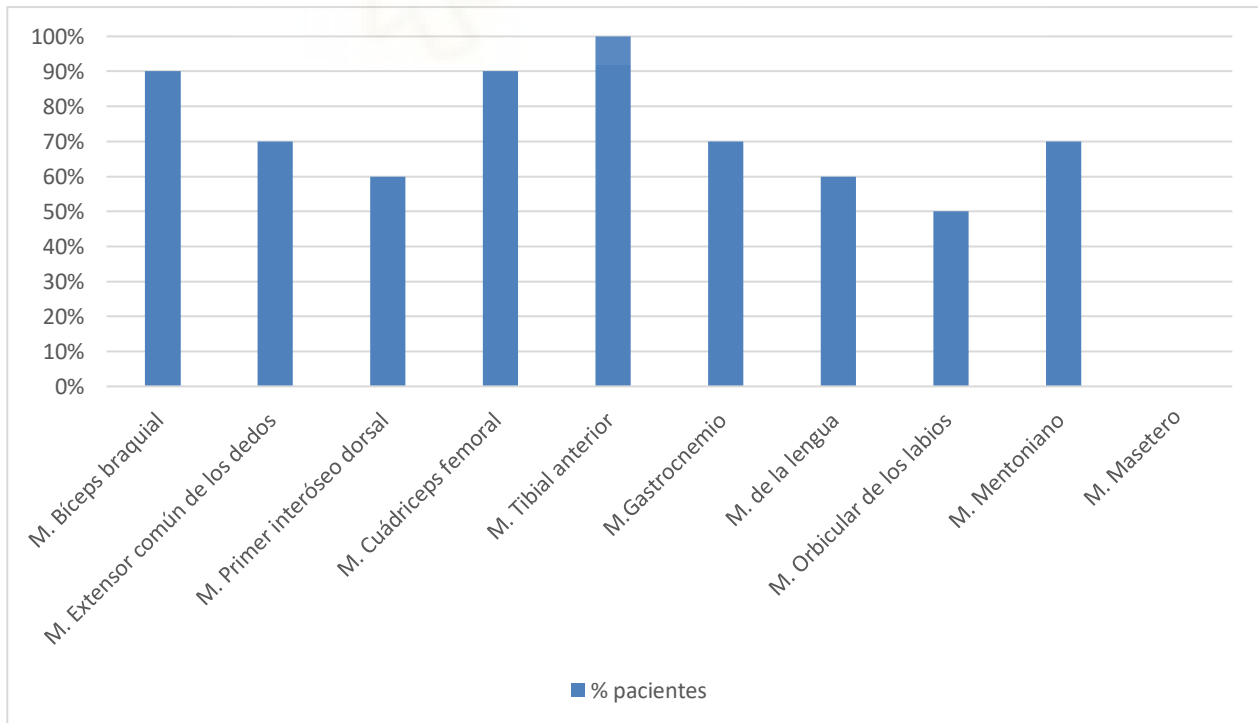
Tabla 14: Reclutamiento disminuido en la musculatura sacra de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura dorsal: no se registra.

Musculatura bulbar: reclutamiento disminuido en el 80% de los pacientes.

Músculo	Reclutamiento disminuido
MM de la lengua	60%
Orbicular de los labios	50%
Mentoniano	70%
Masetero	0%

Tabla 15: Reclutamiento disminuido en la musculatura bulbar de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).



Gráfica 9: Reclutamiento disminuido en las diferentes regiones musculares

Patrones de inestabilidad de los potenciales de unidad motora

Esta patología se caracteriza por presentar (no siempre) patrones de inestabilidad de los potenciales de unidad motora, que refleja la pérdida rápida y agresiva de unidades motoras. Este patrón inestable, se observa subjetivamente cuando de manera voluntaria un potencial de unidad motora se activa y cambia en relación con el número de picos o en la amplitud de picos individuales potencial a potencial. La inestabilidad del potencial de unidad motora, aunque es frecuente, no se especifica del diagnóstico de ELA.^(11,21)

Esta inestabilidad se observa en los 10 pacientes incluidos en nuestro estudio, cuya distribución según los distintos grupos musculares y músculos es (Tablas 16-19):

Musculatura cervical:

Musculatura	Músculo	% de pacientes con inestabilidad
Proximal	Bíceps braquial	30%
	Tríceps braquial	10%
Distal	Primer interóseo dorsal	20%

Tabla 16: Patrones de inestabilidad en la musculatura cervical de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura lumbar:

Musculatura	Músculo	% de pacientes con inestabilidad
Proximal	Cuádriceps femoral	20%
Distal	Tibial anterior	0%

Tabla 17: Patrones de inestabilidad en la musculatura lumbar de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura sacra:

Músculo	% de pacientes con inestabilidad
Gastrocnemio	30%

Tabla 18: Patrones de inestabilidad en la musculatura sacra de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Musculatura dorsal: no se registra

Musculatura bulbar:

Músculo	% de pacientes con inestabilidad
MM de la lengua	0%
Orbicular de los labios	10%
Mentoniano	10%
Masetero	0%

Tabla 19: Patrones de inestabilidad en la musculatura craneal de los pacientes incluidos en el estudio. (% de pacientes).

Discusión

En el presente trabajo hemos estudiado y analizado 10 pacientes diagnosticados de ELA, desde el punto de vista clínico y electrofisiológico para buscar patrones afines a esta patología. El servicio de neurofisiología del Hospital de Sant Joan D´ Alacant ofreció a este estudiante 10 de los 30 pacientes diagnosticados de ELA de su base de datos y registrados desde 2017 hasta hoy.

Según la base de datos Orphanet, que sigue considerando en la actualidad a la ELA como enfermedad rara. Se estima que la incidencia de esta enfermedad es de unos 4-5/100.000 habitantes, por lo que, el hecho de contar en nuestro estudio retrospectivo con 10 pacientes indicaría hipotéticamente que estamos analizando los resultados obtenidos de una población considerable. (250.000 habitantes aprox).⁽¹⁸⁾

ORPHANET indica que, en torno a 2 de cada 3 personas afectadas por la forma clásica de ELA presentan una forma de inicio espinal, estos datos concuerdan con nuestros pacientes ya que un 90% de los casos presentan ELA con afectación de 2ª motoneurona, en cambio, en nuestro estudio no es de predominio espinal, si no bulbar, ya que nuestros pacientes presentan en un 60% ELA bulbar.

La bibliografía revisada ⁽²²⁾ muestra que los varones son los que presentan una mayor prevalencia (1,5/2). En cambio, en nuestro estudio y hablando de los pacientes que tienen afectación simultánea de primera y segunda motoneurona y, basándonos en los datos ofrecidos, las mujeres presentan una prevalencia y probabilidad mayor de presentar ambas neuronas motoras afectadas, por lo menos en nuestra población a estudio. Además, se determina que la 2ª motoneurona se encuentra alterada en todos los pacientes estudiados y la 1ª en la mitad de ellos. (Sólo se realizó estimulación magnética

transcraneal al 50% de los pacientes, ya que el especialista clínico no la solicitó por ausencia de sintomatología).

Otro dato que destacar es la edad media del diagnóstico, siendo la media general de los 10 casos de 58.2 años, concretamente, 48.6 años de media en varones y siendo en mujeres de 62.2 años. Comparándolo con las fuentes revisadas ⁽¹⁹⁾, se notifica que la edad media, en ambos sexos, en el momento del diagnóstico es de 61 años, siendo más tardía en mujeres. Por lo que observamos una tendencia a un diagnóstico cada vez más precoz de esta patología en relación con los nuevos conocimientos clínicos y avances electrodiagnósticos de la enfermedad.

Respecto a la supervivencia media, únicamente el 50% de los casos estudiados se encuentran dentro del rango de supervivencia media de 3-4 años^(2,20), el 10% está por encima de la supervivencia media y el 40% se encuentran inferiores a la media. De esta forma, se observa cómo se está prolongando la vida media de los casos afectos, así como el diagnóstico precoz debido fundamentalmente a la gran labor realizada por equipos multidisciplinares (unidad hospitalaria a domicilio, neumología, rehabilitación, neurología, neurofisiología, psicología, ...).

En los estudios neurofisiológicos de esta patología no se observan alteraciones sensitivas ^(12,13), de ser así, nos haría pensar en otro diagnóstico secundario, como es el caso del 40% de pacientes que sí que presentan afectación sensitiva, teniendo un 30% de ellos lesión en el nervio mediano derecho y el 10% restante afectación bilateral del mismo nervio (Gráfica 4). En la referencia bibliografía consultada, se evaluaron 133 pacientes con diagnóstico de ELA, de los cuales 11 presentaron conducción nerviosa anormal, con amplitudes del potencial de acción del nervio sensorial anómalas. De esta forma, se

concluye que un porcentaje pequeño de pacientes con ELA sí que presenta alteraciones sensitivas y que se necesitan mejores controles antes sujetos de edad avanzada, polineuropatías concomitantes, etc.⁽²⁸⁾

Dentro de este marco, los pacientes incluidos en nuestro estudio mostraron una afectación motora normal en el 50% de ellos y los casos restantes, tal y como se muestra en la gráfica 5, presentan alteración en diferentes áreas, siendo los miembros inferiores la región más afectada (n.peroneal, n.tibial), seguramente debido a casos con una enfermedad ya avanzada.

En el inicio de esta enfermedad, las ondas F suelen tener características normales, y conforme progresa la ELA con la correspondiente pérdida de neuronas motoras, la latencia de las ondas F se prolonga o incluso pudiendo a desaparecer^(13, 21). Tras observar la latencia de las ondas F de los pacientes a estudio, no existen diferencias significativas respecto a la bibliografía consultada^(28,29), ya que el 70% presentan patrones normales y el 30% restante muestra una latencia aumentada en miembros superiores principalmente.

En la ELA, la atrofia muscular de la mano afecta preferentemente a la mano tenar (lateral), incluyendo al abductor corto del pulgar (APB) y al primer interóseo dorsal (FDI), con relativa preservación de los músculos hipotenares (abductor del meñique (ADM)). Este patrón peculiar de atrofia disociada de los músculos intrínsecos de la mano se denomina "mano partida" y es signo diagnóstico útil en la ELA temprana. Además, estudios recientes indican que el signo tiene un alto grado de especificidad, donde rara vez se observa en enfermedades distintas de la ELA⁽³⁰⁾. Estos músculos afectados están inervados a través de los mismos segmentos espinales C8-T1, y tanto el FDI como el ADM, que se ven afectados de manera diferente, están inervados por el nervio cubital. Esto se explica,

debido a que los axones motores de los músculos APB y FDI tienen corrientes de sodio persistentes más predominantes que los axones del ADM, lo que conduce a una mayor excitabilidad axonal y, por lo tanto, a una degeneración más rápida⁽³⁰⁾. Lo mencionado anteriormente, que sugiere que el primer músculo interóseo dorsal es particularmente vulnerable a la patología de la ELA y, por lo tanto, se ve más gravemente afectado, no guarda demasiada similitud con los resultados obtenidos, ya que el músculo FDI no registra en nuestros pacientes suficiente afectación aguda-crónica electromiográfica como para considerarla significativa, seguramente porque el estudio anterior se hizo ante pacientes con una enfermedad poco avanzada (Gráfica 7 y 8).

La denervación aguda se manifiesta mediante potenciales de fibrilación, fasciculaciones y ondas agudas^(7,9,11). Según las referencias bibliográficas, las fasciculaciones se observan con mayor frecuencia en el músculo bíceps braquial en la ELA y debido a esta alta tasa de frecuencia y detección, se asocia con una duración más corta de la enfermedad⁽²³⁾. Otro estudio revela, que tras examinar los músculos de 113 pacientes mediante EMG, se determinó que el músculo con mayor sensibilidad y frecuencia de fasciculaciones, fibrilaciones y de ondas agudas fue el primer interóseo dorsal⁽²⁹⁾.

De esta forma, se muestra una clara diferencia con nuestros resultados (Gráfica 7), ya que se observa que las fibrilaciones son el signo agudo con mayor predominio, especialmente en la musculatura cervical proximal (Bíceps braquial, 50%) y en la región bulbar (M. lengua, Orbicular y Mentoniano, 50%). En cambio, los resultados de las fasciculaciones son escasos y poco significativos, por lo que convendría aumentar la muestra del estudio (n) para observar, si las hubiera, posibles consideraciones y, además, realizar estudios de control, ya que las fasciculaciones no son uno de los primeros signos eléctricos, aunque sí signos clínicos.

Las fasciculaciones se observan de manera clínica y electromiográfica, en cambio, las ondas agudas y las fibrilaciones no las puede observar el clínico, únicamente se observan mediante aguja. Hace unos años cuando mandaban a los pacientes para realizar estudios electrofisiológicos tras observar fasciculaciones ya había pasado tiempo y era una ELA avanzada. Por este motivo, los criterios diagnósticos actuales de Scheffer ⁽¹⁰⁾ añaden la presencia de fibrilaciones y de ondas agudas para el diagnóstico de ELA.

Por otro lado, las ondas agudas presentes se localizan con mayor frecuencia en la región bulbar, especialmente en el músculo mentoniano en un 40% de los pacientes, seguido de la musculatura cervical distal (M. Primer interóseo dorsal), y del tibial anterior, ambos con un 30% (Gráfica 7). Estos resultados, difieren con la bibliografía^(25,26), ya que las fibrilaciones y las ondas agudas son más frecuentes a nivel lumbar distal (tibial anterior)⁽²⁵⁾ y que tras revisar un estudio con 363 pacientes⁽²⁶⁾, las zonas con mayor presencia de denervación activa fueron la zona cervical-MMSS (62.3%) y el área lumbar-MMII (44,4%).

Durante el progreso de la enfermedad, llega el momento en el cual, la reinervación nerviosa compensatoria no resulta efectiva, por lo tanto, llegados a este punto, se hace evidente la denervación crónica en forma de potenciales de unidad motora neurógenos crónicos en el electromiograma, con amplitud y duración aumentadas y, además, con alta tasa de disparo durante la actividad motora voluntaria.^(12,21)

Esta afectación crónica en los pacientes del estudio resulta notoria (Gráfica 8), ya que se observan amplitudes y duraciones aumentadas de los potenciales en más del 50% de los casos en todas las regiones musculares, excepto el área dorsal. Además, destaca que se observan amplitudes aumentadas en los potenciales de unidad motora mediante

electromiograma de aguja en el 100% de los pacientes en el cuádriceps femoral y en el tibial anterior. Seguido del 90% de la musculatura cervical proximal (Bíceps braquial), y posteriormente se encuentran la cervical distal, con el músculo extensor común de los dedos y el gastrocnemio en la región sacra con un 80% de afectación.

En relación con las duraciones aumentadas de los potenciales neurógenos crónicos, se identifica un predominio a nivel cervical proximal, lumbar proximal (cuádriceps femoral) y a nivel lumbar distal (tibial anterior). Todos estos resultados registrados en nuestro estudio concuerdan con las referencias bibliográficas que indican que, el músculo tibial anterior es la región con mayor afectación anormal de los potenciales de unidad motora⁽²⁵⁾ y que, tras analizar los hallazgos de denervación crónica en 363 pacientes, concluyen que las regiones con mayor afectación crónica son las regiones cervical y lumbar con un 81% y 70% de pacientes, respectivamente⁽²⁶⁾. En relación con los potenciales polifásicos, sólo se ha observado en un 10% de los casos a nivel del primer interóseo dorsal y del tibial anterior, por lo que no se considera un hallazgo muy significativo en nuestro estudio (Gráfica 8).

Respecto al reclutamiento pobre de las unidades motoras que presentan nuestros pacientes (Gráfica 9), destacamos que el 100% de los casos presentan reclutamiento pobre en la musculatura lumbar distal (tibial anterior), seguido de un 90% pobre en regiones cervical y lumbar proximal. De esta forma, podemos concluir que la musculatura lumbar presenta un mayor porcentaje de reclutamiento pobre, principalmente a nivel distal. Por último, haciendo referencia a los patrones de inestabilidad, no se obtienen conclusiones significativas de los resultados EMG de nuestro estudio, ya que únicamente destaca un 30% de afectación en los músculos bíceps braquial y gastrocnemio.

Por último, se destaca entre las referencias revisadas⁽²⁷⁾, que las anomalías electromiográficas del músculo geniogloso en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico de menor supervivencia, de aparición más temprana de disfagia y de disartria severa. y, además, respaldan el fuerte valor pronóstico de la afectación subclínica de la región bulbar en pacientes con ELA. Esto se determinó mediante los resultados registrados tras realizar el examen a 103 pacientes con ELA, de los cuales un 43,68% mostraron anomalías en el geniogloso compatibles con enfermedad de la motoneurona.⁽²⁷⁾

Respecto a las anomalías EMG del masetero, no se alcanzaron resultados estadísticamente significativos (16% de 103 casos)⁽²⁷⁾. Esto último, se manifiesta del mismo modo en nuestros resultados, ya que el músculo masetero no presenta alteraciones electromiográficas en nuestros pacientes. Por el contrario, los músculos de la lengua en nuestro estudio sí que presentan afectación espontánea y crónica significativa, especialmente en forma de fibrilaciones y potenciales de unidad motora con amplitud aumentada (Gráfica 7,8).

Conclusiones

En este TFG hemos cumplido con el objetivo principal; el estudio electrofisiológico de la primera y segunda motoneurona en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en busca de patrones comunes. Los datos clínicos y electrofisiológicos obtenidos de los 10 pacientes del servicio de neurofisiología del Hospital Universitario de Sant Joan D'Alacant ofrecen la posibilidad de encontrar patrones electrofisiológicos comunes de los mismos. De este objetivo principal cumplido, podemos concluir lo siguiente:

1. En nuestro estudio, la esperanza de vida es mayor que la observada en la literatura, indicando una posible mejora en el diagnóstico precoz de esta enfermedad mediante estudio electrofisiológicos.
2. Las mujeres presentan una prevalencia mayor que los hombres y, además, ellas presentan una mayor probabilidad de afectación de ambas motoneuronas.
3. La 2ª motoneurona se encuentra afectada en la totalidad de los pacientes, mostrando un predominio bulbar.
4. A pesar de que la ELA es una enfermedad motora, sí se observan alteraciones de conductividad sensitiva en un porcentaje pequeño de pacientes (40% en n. mediano) debido a patologías sobreañadidas a la enfermedad de base y de una alta prevalencia en la población en general, como es la mononeuropatía del nervio mediano, por lo que se recomiendan mejores controles antes sujetos de edad avanzada, polineuropatías concomitantes, etc.

5. La afectación motora es normal en la mayoría de los casos, siendo los miembros inferiores el área más lesionada (n.peroneal, n.tibial).
6. Las ondas F se encuentran aumentadas en el miembro inferior (30%). Sin embargo, no presentan diferencias con respecto a la bibliografía consultada
7. La musculatura de los segmentos medulares lumbares (m. distal; m.tibial anterior) presenta un mayor porcentaje de reclutamiento pobre.
8. La denervación aguda concluye que las fibrilaciones son el signo agudo con mayor predominio, especialmente en la musculatura cervical proximal (M. Bíceps braquial, 50%) y en la región bulbar (M. lengua, Orbicular y Mentoniano, 50%).
9. Las ondas agudas registradas se localizan con mayor frecuencia en la región bulbar, especialmente en el músculo mentoniano en un 40% de los pacientes, seguido de la musculatura cervical distal (M. Primer interóseo dorsal), y del tibial anterior.
10. Se identifica en más de la mitad de los pacientes, la presencia de amplitudes y duraciones aumentadas de los potenciales neurógenos crónicos de unidad motora, con predominio en la región lumbar proximal y distal (100%), seguido de la musculatura cervical proximal (90%).

Bibliografía

1. Bäumer D, Talbot K, Turner M. Advances in motor neurone disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2014;107(1):14-21.
2. Brown R, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):162-172.
3. Hulisz D. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Disease State Overview. *THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE*. 2018;24(15).
4. Van den Bos M, Geevasinga N, Higashihara M, Menon P, Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2818.
5. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr E, Logroscino G, Robberecht W et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1).
6. Kühnlein P, Gdynia H, Sperfeld A, Lindner-Pfleghar B, Ludolph A, Prosiegel M et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(7):366-374.
7. Morris J. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases: An Overview. *The Neurodiagnostic Journal*. 2015;55(3):180-194.
8. Brown, Jr. RH. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw Hill; 2018. Accessed abril 29, 2022. <https://accessmedicina-mhmedical-com.publicaciones.umh.es/content.aspx?bookid=2461§ionid=213023593>
9. Bucheli Ph.D M, Campos M, Bermudes D. Amyotrophic Lateral Sclerosis: El Escorial Criteria and the Electromyography in its Early Diagnosis. *Revista ecuatoriana de neurología*. 2012;21.
10. Shefner J, Al-Chalabi A, Baker M, Cui L, de Carvalho M, Eisen A et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(8):1975-1978.

11. Ramroop H, Cruz R. Electrodiagnostic Evaluation Of Motor Neuron Disease. 2021 Oct 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33085325.
12. Daube J. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. Muscle & Nerve. 2000;23(10):1488-1502.
13. Joyce N, Carter G. Electrodiagnosis in Persons With Amyotrophic Lateral Sclerosis. PM&R. 2013;5:S89-S95.
14. de Carvalho Mamede, Swash Michael. Fasciculation discharge frequency in amyotrophic lateral sclerosis and related disorders. Clinical Neurophysiology 2016; 127(5):2257-2262.
15. Vucic S, Ziemann U, Eisen A, Hallett M, Kiernan M. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2012;84(10):1161-1170.
16. Shibboleth Authentication Request [Internet]. Www-uptodate-com.publicaciones.umh.es. 2022 [cited 29 April 2022]. Available from: <https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/diagnosis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease?search=diagnostico%20diferencial%20esclerosis%20lateral%20amiotrofica&source=machineLearning&graphicRef=64932#H19>
17. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras enfermedades de la neurona motora (ENM) - Trastornos neurológicos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2022 [cited 29 April 2022]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-neuro%C3%B3gicos/sistema-nervioso-perif%C3%A9rico-y-trastornos-de-la-unidad-motora/esclerosis-lateral-amiotr%C3%B3fica-ela-y-otras-enfermedades-de-la-neurona-motora-enm>
18. I. Orphanet: Esclerosis lateral amiotrófica [Internet]. Orpha.net. 2022 [cited 25 April 2022]. Available from: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=106&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Esclerosis-lateral-amiotrofica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enferm](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=106&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Esclerosis-lateral-amiotrofica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enferm)

[edades=Esclerosis-lateral-amiotr-](#)

[fica&title=Esclerosis%20lateral%20amiotr%F3fica&search=Disease Search Simple](#)

19. Vadillo Bermejo A, Berciano Blanco JA. Enfermedades de las neuronas motoras(II). Esclerosis lateral amiotrófica. *Medicine (Madrid)* 2003;8:5293-308.
20. Estévez Muñoz J, Molina Cabañero A, Hernández Sastre I, García de la Rasilla C. Formas de presentación de la esclerosis lateral amiotrófica en atención primaria. *Atención Primaria*. 2004;34(6):323.
21. Álvarez Fiallo Roger, Santos Anzorandia Carlos, Medina Herrera Esther. Diagnóstico electromiográfico de las enfermedades neuromusculares. *Rev Cub Med Mil [Internet]*. 2007 Mar [citado 2022 Abr 28] ; 36(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000100008&lng=es.
22. Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales. Atención Primaria*. 2021;53(10):102158.
23. Avidan R, Fainmesser Y, Drory V, Bril V, Abraham A. Fasciculation frequency at the biceps <sc>brachii</sc> and brachialis muscles is associated with <sc>amyotrophic lateral sclerosis</sc> disease burden and activity. *Muscle & Nerve*. 2020;63(2):204-208.
24. Kuncl RW, Cornblath DR, Griffin JW. Assessment of thoracic paraspinal muscles in the diagnosis of ALS. *Muscle Nerve*. 1988;11(5):484-492.
25. de Carvalho M, Pinto S, Swash M. Paraspinal and limb motor neuron involvement within homologous spinal segments in ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2008;119(7):1607-1613.
26. Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M et al. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2015;4(4):181-189.
27. Vacchiano V, Di Stasi V, Rizzo G, Giannoccaro M, Donadio V, Bartolomei I et al. Prognostic value of EMG genioglossus involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(10):2416-2421.
28. Behnia M, Kelly J. Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1991;14(12):1236-1241.

29. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(2):382-385.
30. Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;83(4):399-403.



Anexo 1: Neuropatología

Respecto a la neuropatología, aparece una serie de alteraciones a nivel de los neurofilamentos, axones, citoplasma y en las dendritas como es el aumento de grosor de los neurofilamentos en los axones proximales, las inclusiones sobre el cuerpo celular de los neurofilamentos fosforilados y una inmunoreactividad al ubiquitin y en ciertos casos, se ha observado inmunoreactividad de la superóxido dismutasa Cu/Zn (SOD1). Otras alteraciones que destacar son: la reducción del calibre axonal distal, degeneración walleriana axonal, fragmentación del aparato de Golgi, Cuerpos de Lewy dentro del citoplasma neuronal o atenuación de las dendritas.^(1,2,3,4)

En la actualidad, no hay una explicación exacta de las causas y mecanismos que originan la ELA, pero sí que se han publicado y postulado hipótesis que relacionan esta patología como resultado de un complejo multifactorial. La teoría más actual describe que la muerte celular podría ser originada por sustancias endógenas con función de endotoxinas. Entre estas sustancias, destaca el glutamato endógeno en el medio extracelular de la médula espinal y otras regiones cerebrales ya que junto con el aspartato se encuentran en concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo.⁽⁴⁾

Asimismo, se ha postulado que existe una alteración en el transporte del glutamato que lleva a este a acumularse y originar una hiperactivación de los receptores de glutamato y con esto la muerte neuronal. Estudios recientes indican que pacientes con ELA en los cuales se observó una disminución del 45-90% de las proteínas encargadas del transporte del glutamato, en cambio, esta disminución no se detecta en regiones cerebrales no afectadas por ELA.⁽⁴⁾

Anexo 2: Criterios diagnósticos actuales de la Esclerosis Lateral Amiotrófica basados en los criterios Gold Coast:⁽¹⁰⁾

1. Deterioro motor progresivo documentado por antecedentes o evaluación clínica repetida, precedido por una función motora normal, **y**
2. Presencia de disfunción de la motoneurona **superior (1)** e **inferior (2)** en al menos **1 región corporal (3)**. (con disfunción de la neurona motora superior e inferior observada en la misma región corporal si sólo está involucrada una región del cuerpo) o disfunción de la motoneurona inferior en al menos 2 regiones del cuerpo, **y**
3. **Investigaciones** excluyendo otras patologías.

(1) La disfunción de la motoneurona superior implica al menos uno de los siguientes:

- a. Aumento de los reflejos tendinosos profundos, incluida la presencia de un reflejo en un músculo clínicamente débil y perjudicado, o la propagación a los músculos adyacentes.
- b. Presencia de reflejos patológicos, incluido el signo de Hoffman, signo de Babinski, el reflejo del aductor cruzado o el reflejo orbicular de los labios.
- c. Aumento en el tono velocidad-dependiente (espasticidad).
- d. Movimiento voluntario, lento y mal coordinado, no atribuible a debilidad de origen de la neurona motora inferior o características parkinsonianas.

(2) La disfunción de la neurona motora inferior en un músculo requiere evidencia de un:

Examen clínico con evidencia de debilidad y atrofia muscular. **Q**

Anormalidades en la electromiografía, que deben incluir:

- **Ambas** evidencias de cambios neurogénicos crónicos, definidos por potenciales de unidades motoras grandes de mayor duración y/o mayor amplitud, con polifasia e inestabilidad de la unidad motora considerada como evidencia de apoyo, pero no obligatoria.
- **Y** evidencia de denervación en curso incluyendo: potenciales de fibrilación u ondas agudas positivas **o** potenciales de fasciculación.

(3) Las regiones corporales se definen como bulbar, cervical, torácica y lumbosacra. Para ser clasificado dentro de una región afectada con respecto a la afectación de la neurona motora inferior, debe de haber anomalías en 2 músculos de las extremidades inervados por diferentes raíces y nervios, o un músculo bulbar o un músculo torácico, ya sea por examen clínico o por EMG.

(4) Las investigaciones apropiadas dependen de la presentación clínica y pueden incluir estudios de conducción nerviosa, EMG con aguja, RMN u otras imágenes, estudios en sangre o en LCR, u, otras modalidades según sea clínicamente necesario.

Estos nuevos criterios marcan las mínimas alteraciones necesarias para llegar al diagnóstico de ELA y tienen el objetivo de simplificar y fusionar las categorías de enfermedad posible, probable y definida en una sola identidad desde la perspectiva del manejo clínico.⁽¹⁰⁾

Anexo 3: COIR - INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 16 de marzo del 2022

Nombre del tutor/a	Diego Echevarría Aza
Nombre del alumno/a	Álvaro Bernat Llinares
Tipo de actividad	3. Propuesta de intervención: En este supuesto el alumno propone una intervención (clínica o similar) que no se realiza. Tampoco accede a historias clínicas ni datos personales de ningún tipo
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Estudio neurofisiológico en la enfermedad de la 1ª y 2ª motoneurona
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220315170113
Código de Investigación	TFG.GME.DEA.ABL.220315
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Estudio neurofisiológico en la enfermedad de la 1ª y 2ª motoneurona** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: “TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)”, habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos F n de M áster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2D20/2D21. También se puede acceder a través de <https://olr.umh.es/tfg-tfrn/>

