

# Estudios neurofisiológicos para la detección del daño en la neurona motora superior e inferior en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Héctor Rubén Martínez Hernández, María del Carmen Fernández González-Aragón,  
Jorge Burgos Centeno

## RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal de corta duración, que afecta tanto a neuronas motoras superiores como inferiores. El diagnóstico de esta enfermedad se fundamenta en criterios clínicos y se apoya en estudios neurofisiológicos, como la electromiografía, que identifica la pérdida de unidades motoras por la afectación de la neurona motora inferior y, de forma más reciente, la estimulación magnética transcraneal (EMT) que permite medir la integridad de la vía que comanda la neurona motora superior. *Objetivos:* determinar la asociación de los potenciales evocados motores y la neuroconducción motora en pacientes con ELA. *Metodología:* estudio transversal en casos consecutivos de ELA definitiva o probable según los criterios de el escorial en donde se realizó EMT con mediciones de potenciales evocados motores y de acción muscular compuestos y se aplicó la escala funcional de ELA modificada. Se analizaron los datos con SPSS 15.0 usando medidas descriptivas y de correlación. *Resultados:* en 9 pacientes se realizaron medidas de EMT y la escala clínica. En todos se observaron alteraciones en las variables de la EMT siendo las más frecuentes la prolongación del TCC y latencias mínimas centrales en el 55%. Cuatro casos presentaron ausencia total o parcial de los potenciales evocados motores, estas alteraciones no se correlacionaron con la duración de la enfermedad o la escala clínica. *Conclusiones:* se confirma la utilidad de la EMT para detectar disfunción de la vía cortical motora. No se presentó correlación con la evolución clínica. Es necesario continuar con más casos y buscar correlación

con otras pruebas objetivas de estas variables.

**Palabras clave:** esclerosis lateral amiotrófica, estimulación magnética transcraneal, potenciales evocados motores, potenciales de acción muscular compuestos.

## NEUROPHYSIOLOGIC STUDIES FOR THE IDENTIFICATION OF ALTERATIONS IN SUPERIOR AND INFERIOR MOTOR NEURONS IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

### ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that causes death in a small amount of time. The main pathophysiology feature of this entity is the affection of the inferior and superior motor neurons in the same period of time. The diagnosis of ALS is founded in clinical criteria and sustained with neurophysiologic studies, such as electromyography, which identifies the loss of motor units due to the affection of the inferior motor neuron; recently the transcranial magnetic stimulation technique allows the measurement of the integrity of cortical motor neuron pathways. *Objectives:* to associate the evoked motor

*Recibido: 3 diciembre 2007. Aceptado: 4 enero 2008.*

Servicio de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Correspondencia: Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama 14269 México, D.F. E-mail: drrubenmtz77@yahoo.es

potentials with motor conduction studies in ALS patients. *Methodology*: cross-sectional study in ALS patients with a probable or definitive diagnosis using the El Escorial criteria. We performed TMS and neuroconduction studies measuring the evoked motor potentials and compound action muscular potentials. We applied a functional scale for ALS. The analysis was performed for descriptive and correlation statistics using SPSS version 15.0. *Results*: nine cases were studied. In all of them we observed at least one alteration in the TMS tests. The more frequent finding was a prolongation of the central conduction time and of the minimal central latencies. Four of the cases did not present a recognizable response or a partial evoked motor response. The TMS alterations did not correlate with disease duration or clinical scales. *Conclusions*: we confirmed the utility of TMS for the detection of the cortico-spinal pathway alterations. Our results did not found a correlation between the evoked motor potentials and disease's progression. It will be necessary to continue our investigations, expanding the number of cases and try to correlate this diagnostic tool with a biological marker.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, transcranial magnetic stimulation, evoked motor potentials, compound action muscular potencial.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una entidad neurodegenerativa clasificada dentro de las enfermedades de neurona motora que se caracteriza por la presencia de una pérdida de la vía motora, tanto de las neuronas corticales como de las motoneuronas en las astas anteriores medulares, con la presencia clínica de signos de afección superior e inferior al mismo tiempo en una o varias regiones corporales<sup>1,2</sup>.

Descrita por primera vez por Charles Bell en 1830<sup>3</sup> y por Charcot en 1874, en la actualidad tiene una prevalencia de 6 a 8 por 100,000 habitantes, con una incidencia mayor en hombres que en mujeres, y una incidencia del 1 al 3 por 100,000 habitantes<sup>1,2</sup>. Un paciente con ELA progresa de forma rápida con la presencia de debilidad, disfagia, disfonía, labilidad emocional hasta la postración en cama y necesidad de ventilación mecánica para dar soporte respiratorio. El pico de incidencia se presenta entre la sexta y séptima década de la vida<sup>2,3</sup>. La duración de esta enfermedad en promedio es de 3 a 4 años aunque algunas variantes pueden progresar más lentamente<sup>2</sup>.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de debilidad con inicio en las extremidades superiores

y de forma asimétrica, fatiga, signos de afección piramidal asociados a datos de afectación a la neurona motora inferior como fasciculaciones, calambres, atrofia; datos de afección bulbar con disfagia, disfonía y labilidad emocional, de forma importante destaca la ausencia de alteraciones en la sensibilidad, músculos extraoculares o esfínteres. La relación entre la afección cortical motora y de las astas medulares anteriores es el indicador clínico más importante de esta enfermedad<sup>1-3</sup>.

La causa de la ELA aún no se comprende completamente. Alteraciones en el metabolismo neuronal y astrocítico con la producción de radicales libres, el aumento del calcio intracelular por excitotoxicidad y metabolismo inadecuado de neurofilamentos, y otros componentes axonales, además de mecanismos que favorezcan la apoptosis contribuyen en la pérdida neuronal<sup>1,2</sup>. La ELA familiar, que representa cerca del 10% de todos los casos, se ha relacionado hasta en el 20% con mutaciones en el cromosoma 21 de la superóxido dismutasa<sup>1,2,4</sup>, enzima que convierte al radical hidroxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ) a peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) contribuyendo en la primera parte del barrido de radicales libres. Se ha documentado a las diferentes mutaciones de la SOD con una ganancia de función, donde de forma inversa a su forma original, cataliza la producción de otras formas de radicales libres, entre ellas al peróxido nítrico, el radical más poderoso de todos<sup>1,4</sup>. Sin embargo, esta sola alteración no explica la mayoría de los casos hereditarios y mucho menos los esporádicos; hasta el momento se conocen 8 tipos distintos de formas hereditarias, la mayoría autonómicos dominantes, con afectaciones diferentes al SOD<sup>2</sup>. La SOD no sólo se encuentra alterada en las formas hereditarias como lo demostró Boll *et al*, en el 2003, con una disminución en la actividad de la SOD1 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA esporádica, después de otros estudios donde no se observó dicha disminución<sup>4,5</sup>. Dicha disminución se correlaciona de forma interesante con la pérdida axonal medida en el nervio cubital por estudios de neuroconducción motora. Además se ha encontrado un incremento importante en metabolitos de otro radical libre, el óxido nítrico, que funciona como sustrato en la producción de peróxido de nitrato, en el LCR<sup>4</sup>. En 2005, en Japón Ihara, *et al* replicaron estos resultados en pacientes con ELA familiar y esporádica tanto en plasma como en LCR<sup>6</sup>. Otros marcadores de daño neuronal y/o axonal se han estudiado con diferentes resultados<sup>7-9</sup>.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad tiene gran relevancia, sobre todo en estadios iniciales, debido a las implicaciones pronósticas que conllevan

otros padecimientos la mayoría con cursos más benignos. Cabe destacar algunas variantes que se han descrito con mejor pronóstico como la esclerosis lateral primaria cuya progresión es más lenta y se presenta de forma temprana. Otras etiologías son las atrofas musculares primarias, en especial la enfermedad de Kennedy, en donde sólo se presentan alteraciones en la neurona motora inferior (NMI) y tiene un curso más benigno y asociación hereditaria. Entidades como la miastenia *gravis*, mielopatías por HTLV y HIV o la paraparesia espástica hereditaria presentan cuadros clínicos semejantes y, de especial interés, la neuropatía motora pura representa un reto clínico importante con la relevancia de que mejora con tratamiento inmunomodulador, al igual que la espondilitis medular cervical en donde se pueden observar signos de afección a la NMS y NMI en el mismo paciente e incluso progresar como se observa en ELA<sup>2,3</sup>.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en los criterios clínicos de El Escorial, por primera vez descritos a finales de los 80's, con el apoyo de estudios neurofisiológicos que confirman la afectación de la neurona motora inferior (NMI) a través de cambios específicos en los estudios neurofisiológicos<sup>10-11</sup>. Los estudios neurofisiológicos tienen un papel fundamental en el diagnóstico temprano y en la diferenciación con entidades semejantes además de que permiten valorar el pronóstico y progresión<sup>11,12</sup>. Las pruebas neurofisiológicas se han realizado desde la década de los 50's, Lambert fue el primero en proponer, en 1957, los criterios neurofisiológicos para el diagnóstico de ELA<sup>11</sup>. En 1990 la reunión en El Escorial, España de la Federación Mundial de Neurología propuso los criterios que actualmente son utilizados con algunas modificaciones<sup>3,11</sup>. Estos criterios, como mencionamos con antelación, están basados en la presentación clínica y los estudios neurofisiológicos que apoyan a estos hallazgos. Después de su primera presentación en 1994, estos criterios recibieron varias críticas en función a la dificultad de su aplicabilidad, ya que dejaban de lado algunos signos como las fasciculaciones, que son parte fundamental del diagnóstico, o mostrando algunos puntos en relación a la activación de potenciales de unidad motora que difícilmente en la práctica se pueden cumplir<sup>11</sup>. Es por esto que fueron modificados en 1998.

El dato neurofisiológico más importante que permite la sospecha de una enfermedad de neurona motora y en especial de ELA es la presencia en la electromiografía de datos de denervación activa y reinervación en una misma región muscular<sup>11</sup>. Los estudios de neuroconducción motora de forma inicial se

muestran normales y son de especial interés pues la presencia de bloqueo de la conducción permite la diferenciación de la enfermedad de neuropatía motora múltiple con ELA. Los estudios de neuroconducción sensitiva son normales en ELA, si se encuentran alterados es forzosa la búsqueda de otra etiología o causa sobreimpuesta a la enfermedad como los síndromes de atropamiento o alteraciones metabólicas<sup>12</sup>. En la EMG se presentan durante la fase de reposo potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, potenciales de fasciculación, todos datos de denervación activa; así como potenciales de unidad motora polifásicos con un patrón de reclutamiento disminuido en la contracción voluntaria máxima, además de presentar una tasa de reclutamiento aumentada. Entre mayor actividad espontánea se presente en un paciente mayor será la progresión de la enfermedad. La prueba de fibra única permite observar alteraciones de forma temprana, mostrando inestabilidad de las fibras (*jiggle*), datos sutiles que después repercutirán en la macro-EMG. La presencia de fasciculaciones es quizás el dato EMG más fehaciente, ya que su presencia aunada a datos clínicos de NMS se presenta prácticamente en todos los pacientes; la estimulación magnética transcraneal puede desencadenar a estos potenciales de fasciculación. El estudio de regiones musculares diversas permite la diferenciación de otras entidades en un paciente con ELA, así la afección cervical y/o lumbosacra de los músculos paraespinales en una EMG puede llegar a confundir en estos pacientes al clínico, ya que estas regiones también se ven afectadas por una etiología compresiva por extrusión discal y confundir la interpretación; sin embargo, la afección a nivel torácica permite resolver este problema y en ELA es muy probable encontrar, afectación de los músculos abdominales superiores, diafragma, músculos respiratorios y los linguales también ayudan al esclarecimiento<sup>12</sup>.

Sin embargo, los criterios para estudios neurofisiológicos del Escorial únicamente permiten diferenciar la lesión de la NMI de forma directa y la afectación de la NMS de manera indirecta, a través de la respuesta F, no se han incluido técnicas que permitan diferenciar de forma más directa la lesión que sufren las neuronas motoras a nivel cortical.

A finales de la década de los 90s se implementó el uso de la estimulación magnética transcraneal (EMT) para apoyar el diagnóstico de ELA, esta técnica permitió la valoración del primer relevo de la vía piramidal, la neurona motora superior (NMS), a través de los potenciales evocados motores con la medición de su latencia y tiempo de conducción central (TCC).

Aunque inicialmente Merton y Morton, la realizaron con estimulación eléctrica directa sobre el escalpe<sup>12</sup>, la estimulación magnética transcraneal es ahora una técnica segura, libre de efectos adversos a corto y largo plazo<sup>13</sup> en donde se utiliza un campo magnético de corta duración que estimula a las dendritas de las neuronas motoras corticales generando un potencial eléctrico que desciende para estimular a las motoneuronas del asta medular anterior, dicho potencial es regulado por interneuronas durante su descenso<sup>12</sup>. La EMT se utilizó por primera ocasión en ELA en 1988 por Claus<sup>14</sup>, desde esta fecha varios reportes confirman la utilidad de este método como auxiliar diagnóstico de la enfermedad. Estudios posteriores han mostrado una prolongación de la latencia normal o ausencia del mismo, en ocasiones mostrando un aumento en el tiempo de conducción central (normales de 9 ms para las extremidades superiores y 18.5 ms para las inferiores)<sup>12</sup>. Un parámetro de medición importante es la relación entre la amplitud del potencial evocado motor en comparación al potencial de acción muscular compuesto (PAMC) de los estudios de conducción motora, ya que permite diferenciar de la afección de la NMI que muestra el PAMC de la afección superior<sup>12</sup>. Otros hallazgos importantes que se observan en ELA tras una EMT es la demostración de una hiperexcitabilidad cortical, la cual se define como la capacidad de mostrar un potencial muscular mayor a 50  $\mu$ m en 3 de 5 intentos, así como también la presencia de un periodo de silencio cortical más corto de lo normal (120 ms). Otras pruebas como la pérdida de inhibición cortical motora, el histograma de tiempo periestimulo y el CUSUM van ganado experiencia y ayudan a la especificidad en el diagnóstico de ELA con EMT<sup>12</sup>.

La valoración clínica de los pacientes con ELA, además de las pruebas neurofisiológicas y capacidad vital forzada para valorar la reserva ventilatoria se realiza a través de escalas clínicas. La de mayor uso y confiabilidad es la ALSFRS-R que valora de forma adecuada a través de un cuestionario autoaplicable alteraciones en lenguaje, salivación, disfagia, disnea y alteraciones motoras<sup>15</sup>.

En el actual protocolo pretendemos demostrar la utilidad de la estimulación magnética transcraneal en la detección de alteraciones de la neurona cortical motora en pacientes mexicanos con esclerosis lateral amiotrófica y la relación que guarda con los potenciales de acción muscular compuestos obtenidos por estudios de neuroconducción motora, con el fin de demostrar la afectación de ambos niveles de la vía motora y sustentar la alteración superior que presentan estos pacientes, demostración que permitiría la diferen-

ciación temprana de estos pacientes con otras patologías con síntomas similares pero con un pronóstico por lo general mejor.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal con casos consecutivos de la Consulta Externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en donde se realizaran mediciones de potenciales motores por estimulación magnética transcraneal y estudios de neuroconducción motora en extremidades superiores e inferiores. Previamente los paciente fueron valorados con electromiografía para demostrar la presencia de denervación activa y datos de reinervación. Se utilizó un equipo Viking IV (Nicolet) para la realización de los estudios de conducción motora y para el registro de la estimulación magnética transcraneal con el estimulador Cadwell MES-10 (Cadwell Inc®, Kennewick, WA) colocando un estimulador con *coils* de 90 mm, estimulando el vertex (Cz) para la generación de potenciales centrales de extremidades superiores y en Fz para el estímulo central a las extremidades inferiores. El estímulo para la vía periférica se realizó para los miembros torácicos a nivel de C7 y para las extremidades inferiores a nivel de L5, se realizaron 3 estímulos consecutivos con un diferencia en tiempo de 1 minuto entre cada uno de ellos para evitar que fueran inhibidos por el estímulo previo y se selecciono el mejor registro de ellos. El registro de los potenciales de acción muscular compuesta (PAMC) generados por la estimulación magnética y la estimulación eléctrica a nivel de los nervios periféricos mediano, cubital y peroneo con registro en los músculos abductor oponente del pulgar, abductor del quinto dedo y sobre el tibial anterior se realizaron con el equipo Viking IV (Nicolet®). Los valores normales, han sido reportados por otros grupos y utilizamos los siguientes: amplitudes de PAMC en nervios mediano y cubital son anormal en cifras por debajo de 5 mV, la amplitud del PAMC en peroneo es anormal en cifras por debajo de 10 mV. El TCC central en extremidades superiores es normal hasta 6.6 ms y para las inferiores es normal hasta 12.4 ms. La latencia mínima de los PEM centrales en extremidades superiores es normal hasta 21.4 ms mientras que en las inferiores es normal hasta 28.8 ms. El índice de amplitud de PEM central con la amplitud de la onda M después del estímulo periférico es normal cuando es mayor a .75. La diferencia lado a lado entre los TCC es normal cuando es menor a 2.4 ms en extremidades superiores y de 4.1 ms en inferiores<sup>16</sup>. Los pacientes fueron estadificados con la escala clínica funcional de ELA modificada



(ALSFS-R) que se aplicó en forma de una entrevista, consiste en 12 preguntas referentes a actividad motoras de uso cotidiano como el lenguaje, escritura, manipulación de objetos, alteraciones respiratorias entre otros. Está escala es la más utilizada en el mundo con muy buena relación con pruebas objetivas.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

#### Criterios de inclusión

1. Pacientes que cumplan con los criterios revisados de El Escorial para casos definitivos y probables soportados por laboratorio (ver anexo).

#### Criterios de exclusión

1. Presencia de conducto cervical estrecho.
2. Otras enfermedades de neurona motora inferior diferente a ELA.
3. Presencia de siringomielia.
4. Portador de enfermedad de Chiari.
5. Polineuropatías con afectación motora axonal pura y sensitiva desmielinizante o axonal.
6. Pacientes que no acepten firmar la carta de consentimiento informado.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo para observar el comportamiento de los casos. Análisis para asociación con el coeficiente de correlación de *Spearman* para variables no paramétricas para buscar la asociación entre las variables de potenciales evocados motores, los potenciales de acción muscular compuestos y las escalas clínicas. Se utilizara el paquete estadístico *SPSS versión 15.0* para el análisis.

### RESULTADOS

De mayo a diciembre del 2007, se presentaron 26 pacientes con diagnóstico clínico definitivo o probable apoyado con laboratorio según los criterios de El Escorial modificados para esclerosis lateral amiotrófica en el Servicio de Neurofisiología Clínica provenientes de la Clínica de Nervio y Músculo de los 14 presentaron criterios para enfermedad definitiva o probable, soportada por laboratorio, 9 de ellos aceptaron participar en el estudio. Todos los pacientes presentaron datos de denervación activa y reinnervación con potenciales de fibrilación y fasciculaciones en el estudio electromiográfico, demostrando objetivamente alteraciones de neurona motora inferior. A

continuación se muestran las principales características de los pacientes (tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas y resultados de la estimulación magnética transcraneal de extremidades superiores.

Paciente	Sexo	Edad /años	Duración / meses	Escala funcional ALSFS-R	Estimulación magnética transcraneal extremidades superiores		
					Tiempo de conduccc. central	Lat. central	Índice PEM/amp de onda M
Paciente 1	F	42	84	21	3.9	13.5	1.2780
Paciente 2	M	46	24	31	No se obtuvo	-	-
Paciente 3	M	42	25	45	4.1	17.3	.3860
Paciente 4	F	65	28	38	11.3	23.2	2.284
Paciente 5	F	57	32	34	15.6	34.2	.7219
Paciente 6	F	45	16	26	No se obtuvo	-	-
Paciente 7	F	72	31	41	6.3	19.5	1.058
Paciente 8	F	58	29	14	10.6	11.5	1.010
Paciente 9	F	62	180	46	5.1	17.4	.7889

La media de edad fue de  $54.33 \pm 10.98$  con un total de siete mujeres y dos hombres. La presentación clínica fue para tres pacientes con inicio en las extremidades superiores, cinco con inicio en las extremidades inferiores y uno con presentación bulbar. Los pacientes 3 y 9 cumplieron los criterios para ELA probable con apoyo de laboratorio pero con un cuadro clínico consistente, sustentado sobre todo por el tiempo de evolución, con una esclerosis lateral primaria. La media de duración de la enfermedad fue de  $49.88 \pm 5.58$  meses con un rango de 16 a 180 meses. A todos los pacientes se les aplicó la escala clínica funcional para ELA modificada (ALSFS-R) presentándose con una media de  $32 \pm 11.07$  puntos.

Se realizaron en todos los pacientes estudios de neuroconducción motora, obteniéndose potenciales de acción motora compuestos (PAMC), se estimularon los nervios mediano, cubital y peroneo. En valoraciones neurofisiológicas previas, se descartaron en todos los pacientes la afectación de nervios sensitivos. Para el nervio mediano los PAMC mostraron una latencia distal con una media de  $4.1 \pm .804$  ms, con un ligero incremento en comparación al valor normal, la media de la amplitud fue de  $3.75 \pm 3.17$  mV y una media del área bajo la curva de  $12.08 \pm 15.40$  mVms, valores con una disminución en relación a lo normal (5 mV y 30 mVms respectivamente), sugiriéndose con ello la presencia de una degeneración axonal secundaria a la pérdida de motoneuronas en el asta medular anterior. Para el nervio cubital los PAMC se presentaron con una media para la latencia distal de  $3.8 \pm 1.0$  ms, la de amplitud de  $4.33 \pm 3.64$  mV y de área  $12.64 \pm 11.23$  mVms, estos últimos también disminuidos. Para el nervio peroneo las medias fueron para latencias distales de  $5.20 \pm 1.39$  ms, de amplitud  $6.25 \pm 5.50$  mV y áreas de  $16.16 \pm 13.77$  mVms, prolongada la

primera y disminuidas las últimas, datos de afección axonal, muy probablemente por pérdida de motoneuronas, como se refirió antes para el nervio mediano.

De los 9 pacientes estimulados en 4 se obtuvieron respuestas completas centrales y a nivel radiculomedular superior e inferior y siendo posible el cálculo completo de las variables para determinar la afectación de la vía cortical motora. En el resto de los pacientes se observaron respuestas de forma parcial, de hecho en el paciente 2 no se concretaron respuestas centrales para los dos niveles, en los pacientes 1 y 8 no se obtuvieron respuestas para las extremidades inferiores y en el paciente 6 no se presentaron potenciales evocados motores a nivel de las extremidades superiores.

La media de la latencia mínima central para las extremidades superiores fue de  $19.51 \pm 7.51$  ms (normal de 21.4 ms) y para las inferiores fue de  $26.55 \pm 6.87$  (normal de 28.8 ms) ambas sin prolongación. Los tiempos de conducción central tuvieron una media de  $8.12 \pm 4.44$  ms para las extremidades superiores y de  $8.21 \pm 8.66$  ms (normal de 6.6 y 14.3 ms respectivamente) presentan una prolongación para las superiores concordando con la mayor afección de la vía piramidal en este sector de la mayoría de los pacientes. La amplitud de estos potenciales centrales tuvieron una media para las superiores de  $1.78 \pm 1.88$  mV y en las inferiores de  $1.06 \pm .638$  mV con áreas de  $8.35 \pm 9.89$  y  $7.75 \pm 4.72$  mVms respectivamente. Se calculó una variable que da quizá mayor información que el resto, es el índice entre la amplitud de los potenciales evocados centrales y la onda M generada por los periféricos, este índice nos habla sobre el porcentaje de fibras que llegan a estimular a las motoneuronas inferiores y si existe una pérdida importante se refleja con números bajos. La media para esta variable fue de  $1.075 \pm .603$  para las superiores y  $.926 \pm .961$ , sin grandes cambios.

A continuación se presenta el desglose de estos datos para cada uno de los pacientes señalando las alteraciones en la tabla 2.

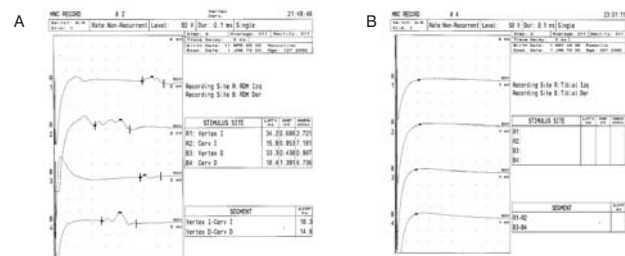
Los hallazgos más frecuentes fueron la ausencia de respuestas valorables en cuatro pacientes, prolongación del TCC en cinco casos y la prolongación de las latencias mínimas centrales en otros 5 casos, coincidiendo estas dos alteraciones en los pacientes 4, 5, 6 y 7. En el caso del índice PEM/Onda M, 4 de los pacientes lo presentaron bajo concordando sólo en el caso 5 con alteraciones en el TCC y las latencias. La relación de afectación lado a lado se presentó en 4 pacientes. De manera interesante la mayoría de las mediciones de PAMC se presentaron disminuidas en todos los casos, lo que señala el importante involucro

**Tabla 2.** Resultados de las pruebas neurofisiológicas en cada uno de los pacientes estudiados.

Paciente	Amplitud PAMC Mediano	Amplitud PAMC Peroneo	TCC superior	TCC inferior	Latencia central superior	Latencia central inferior	Índice PEM/Onda M superior	Índice PEM/Onda M inferior	Rel. D/I
1	1.029*	15.200	3.90	-	13.50	-	1.278	-	-
2	4.037*	14.160	-	-	-	-	-	-	-
3	11.51	8.00*	4.10	1.20	17.30	16.90	0.386*	0.048*	+
4	0.690*	0.750*	11.3*	0.20	23.2*	25.50	2.284	2.294	+
5	2.840*	0.990*	15.6*	4.00	34.2*	21.20	0.722*	0.764*	+
6	4.00*	6.160*	-	16.5*	-	30.0*	-	0.600*	-
7	2.840*	1.910*	6.30	21.3*	19.50	36.2*	1.058	-	+
8	2.510*	1.920*	10.6*	-	11.50	-	1.010	-	-
9	4.30*	7.170*	5.10	6.10	17.40	29.5*	0.789*	-	-

\* Valores anormales  
Anormal en cifras por debajo de 5 mV, □ Anormal en cifras por debajo de 10 mV, † Valor normal hasta 6.6 ms, ‡ Valor normal hasta 12.4 ms, § Valor normal hasta 21.4 ms, ¶ Valor normal hasta 28.8 ms, ¶ Valor normal mayor a .75, □ Normal en una diferencia menor a 2.4 ms en extremidades superiores y de 4.1 ms en inferiores (22); en la Relación lado a lado se marco con + a los casos que tuvieron alguna diferencia

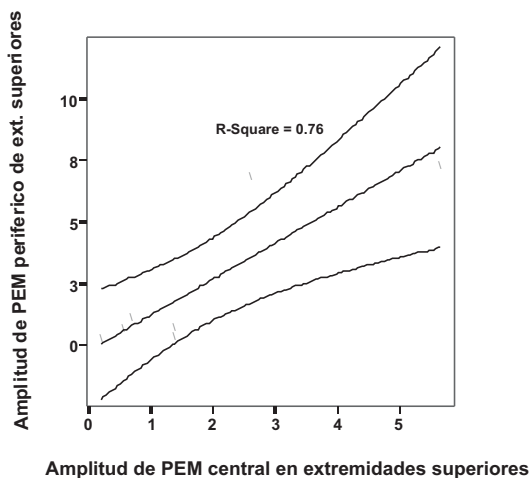
de la motoneurona inferior en estos pacientes. Las siguientes gráficas representan los trazos de registro de 2 de los pacientes luego de estimulación magnética transcraneal uno con aumento en latencias mínimas centrales y en el TCC y otro en donde no se presentó una respuesta valorable (figura 1).



**Figura 1.** A. Gráfica del registro de potenciales evocados motores con estimulación en vertex y C7. Se observa una prolongación de las latencias dístales de forma bilateral. B. Gráfica del registro de potenciales evocados motores con estimulación en vertex y L5. Se observa ausencia de respuestas valorables.

En nuestra población buscamos correlacionar si las variables relacionadas a la estimulación magnética transcraneal presentaban alguna asociación con las características clínicas de los pacientes. La duración de la enfermedad se relacionan con el tiempo de conducción central en las extremidades superiores la cual presentó una rho de Spearman de  $-.179$ ,  $p = 0.702$  y de las inferiores de  $.086$  y una  $p = 0.872$ , sin evidencia de asociación. Las amplitudes de los potenciales evocados motores (PEM) centrales y periféricos para las extremidades superiores mostraron una correlación positiva con una Rho de Spearman de  $.821$ ,  $p = 0.023$  (figura 2). Para las inferiores la asociación no se encontró con una Rho de Spearman de  $.400$ ,  $p = 0.505$ . Como era esperado, encontramos una correlación positiva entre

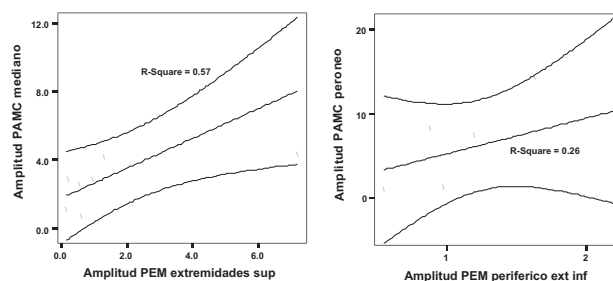
las amplitudes de los PAMC superiores con las amplitudes de los PEM periféricos en las mismas regiones, Rho de Spearman .778,  $p = 0.023$ ; sin embargo, esta observación no se replicó en el caso de los potenciales inferiores, de manera gráfica se muestra una tendencia (figura 3). Buscamos la asociación entre la pérdida axonal medida en la amplitud del PAMC de abductor oponente del pulgar (n. mediano) y del tibial anterior (n. peroneo) con el volumen de axones perdidos en la vía motora cortical representado como la amplitud de los PEM centrales de extremidades superiores e inferiores. No se observó ninguna asociación; Rho de Spearman de .595,  $p = 0.159$  para las superiores y de .429,  $p = 0.397$  en las inferiores (figura 4). La escala clínica funcional para pacientes con ELA no se correlacionó con el tiempo de conducción central, Rho de Spearman -.250,  $p = 0.505$  (figura 5) o con el índice de PEM/amplitud de onda M, Rho de Spearman -.357,  $p = 0.432$  (figura 6). Sólo mostró alguna tendencia a asociarse con la latencia mínima central, rho de Spearman .321,  $p = 0.321$ . (figura 7).



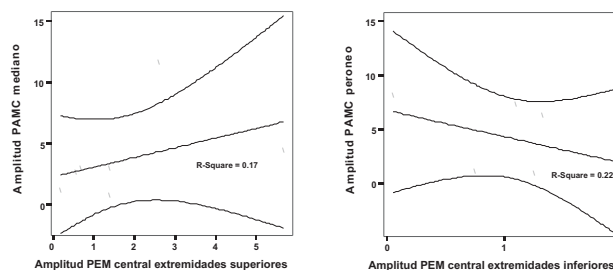
**Figura 2.** Correlación entre las amplitudes de estímulos centrales y periféricos de los PEM en extremidades superiores. Rho Spearman .821,  $p = 0.023$ .

## DISCUSIÓN

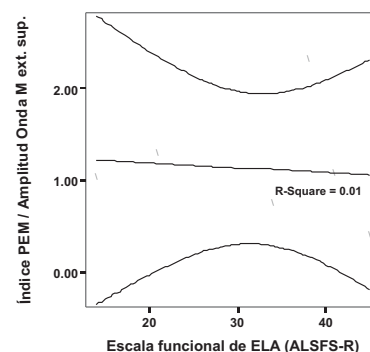
En el presente trabajo mostramos que todos los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica estudiados mostraron por lo menos un tipo de alteración en las variables relacionadas con la estimulación magnética transcraneal. Las alteraciones tanto en el tiempo de conducción central como las latencias centrales mínimas fueron los hallazgos más frecuentes, seguidos por las alteraciones en el índice PEM/amplitud de la onda M y la ausencia de respuestas valorables. Esta última variable ha sido observada con más frecuencia



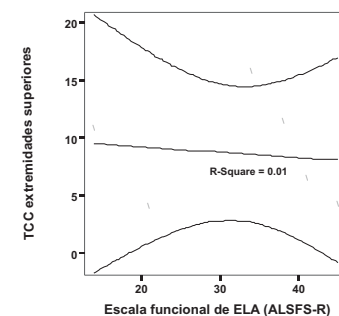
**Figura 3.** Correlación entre PAMC y amplitudes de PEM periféricos para extremidades superiores e inferiores. Rho de Spearman de .778,  $p = 0.023$  y .429,  $p = 0.397$  respectivamente.



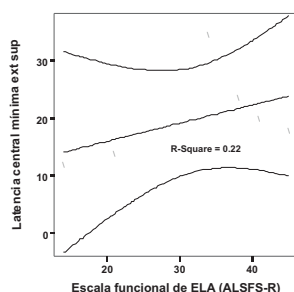
**Figura 4.** Asociación entre amplitudes de PEM centrales y PAMC en extremidades superiores e inferiores. Rho de Spearman de .595 y  $p = 0.159$  .429,  $p = 0.397$  respectivamente.



**Figura 5.** Correlación entre TCC y la escala funcional de ELA. Rho de Spearman -.250,  $p = 0.505$ .



**Figura 6.** Correlación entre el índice PEM/Amplitud onda M y la escala funcional de ELA. Rho de Spearman -.357,  $p = 0.432$ .



**Figura 7.** Correlación entre la latencia mínima central y la escala funcional de ELA. Rho de Spearman .321,  $p = 0.321$ .

en estudios previos, en varias ocasiones la única alteración, presentándose con una relativa baja sensibilidad en aquellos pacientes que por la atrofia no es posible obtener un PEM adecuado.

La duración de la enfermedad y la escala funcional no se correlacionaron con las mediciones de la EMT, esta observación ya ha sido reportada por varios grupos<sup>16-22</sup> e impide la relación de las mediciones con la evolución clínica de la enfermedad. En 1995, un grupo alemán describe la utilización de la EMT en 63 pacientes con ELA, mostrando una prolongación en el tiempo de conducción central motor en 51% de los casos estudiados, con una adecuada correlación entre los signos clínicos centrales y la prolongación; en algunos de los pacientes se realizaron pruebas de seguimiento, sin obtenerse correlación entre la prolongación del tiempo de conducción y la progresión clínica concluyendo que esta variable es poco específica para el diagnóstico temprano<sup>14</sup>.

El tiempo de conducción central es una variable que tiene una sensibilidad del 77%<sup>5</sup> y en un estudio realizado en el 2007 se demostró, junto con otras técnicas objetivas, que en la EMT llega a presentar una prolongación del tiempo de conducción central hasta en el 78% de una serie de 64 casos con ELA y sus variantes, hallazgo que se incrementa en pacientes con datos clínicos de afectación a la NMS a un 81%<sup>23</sup>. En estos pacientes se presentó una prolongación de esta variable en 5 de nuestros casos (55%), no es posible calcular la especificidad de esta medición pero refleja de manera sencilla la afectación de la vía cortical motora con la EMT es necesario continuar con más casos para determinar la utilidad real de esta medición.

Miscio, *et al* describieron las alteraciones de los potenciales evocados motores en pacientes con ELA, demostrando que en aquellos pacientes con evidencia clínica de afectación de NMS la ausencia o retardo de dichas respuestas con mayor relación en la respuesta de miembros pélvicos<sup>16</sup>. A partir de estos estudios se

utiliza como un método auxiliar y nuevas técnicas han perfeccionado su utilidad<sup>24</sup>. En ausencia de signos clínicos de afectación a la neurona motora superior también es posible la detección de alteraciones en la vía corticoespinal de pacientes con ELA a través de la EMT. En 1999 Schulte-Mattler, *et al* mostraron hasta en el 71% de los casos sin signos clínicos de afectación a la NMS, con ello esta herramienta diagnóstica podría ayudar a la detección de algunos pacientes con la única afectación de NMI que es posible confundir con otras entidades<sup>18</sup>.

En el diagnóstico diferencial de ELA, las enfermedades neuropáticas con afectación motora pura representan un reto clínico que en muchas ocasiones sólo se puede resolver con la evolución clínica; no obstante, la EMT es capaz de diferenciar en estadios iniciales a la ELA de estas entidades, como lo demostró Attarian, *et al* en el 2005 en donde la prueba obtuvo una muy buena sensibilidad del 85.7%, especificidad de 93.9%, valor predictivo positivo de 75% y negativo del 96.9% utilizando mediciones de los potenciales motores evocados, incluyendo el periodo silente (SP), el tiempo de conducción central y el umbral de excitación cortical<sup>25</sup>. La EMT con triple estimulación ha permitido el diagnóstico diferencial entre ELA y mielopatía cervical compresiva<sup>26</sup>.

El índice PEM / amplitud de onda M y las diferencias lado a lado se han descrito como las variables que permiten aumentar la sensibilidad de la estimulación magnética simple<sup>12</sup> ya que, a través de una comparación en las dos vías involucradas en la enfermedad permiten la diferenciación de la afectación de la vía cortical motora en pacientes con gran afectación del trofismo muscular en relación a la pérdida de neuronas motoras inferiores como lo mostró Carvahlo, *et al* en el 2003 al comparar la EMT de controles sanos, enfermedad de neurona motora inferior y ELA sugiriendo que el índice de la EMT que relacionando la tasa de potenciales evocados motores y la onda M ha logrado ser la mejor variable para la medición de alteraciones en el NMS sin sesgarse por la pérdida de NMIs<sup>21</sup>. En el presente trabajo sólo encontramos alteraciones en el índice y una diferencia lado a lado en 4 de nuestros 9 pacientes (44%), llama la atención que en estos mismos pacientes las alteraciones periféricas no fueron tan importantes como en el resto mostrando PAMC y PEM periféricos con amplitudes mayores que en aquellos con índices normales, es posible que la mejor amplitud permita una mejoría en el cálculo de estas variables. Por otro lado, es necesario el estudio de más casos para dar certeza a esta hipótesis.



Existen otras formas de estimulación magnética transcraneal que pueden mejorar la detección de afección a la NMS como el aumentar el número de músculos registrados y al tomar en consideración la diferencia lado a lado; el revisar más de 3 regiones musculares es posible aumentar la detección de una alteración en los tiempos de conducción central cortical motor<sup>19</sup>. Recién se describió una adaptación de la EMT con estímulos seriados a nivel distal y en plexos que mejoran notablemente la eficacia y sensibilidad en la detección de alteraciones de la vía cortico-espinal, esta prueba sólo se encuentra disponible en algunos centros especializados y sólo se utiliza en la actualidad a nivel experimental<sup>20,27</sup>. Por otra parte, se ha demostrado un mayor grado de afección por EMT para los músculos inervados para la vía cortico-bulbar (linguales u orofaciales) que para los músculos de las extremidades; incluso en pacientes sin datos clínicos de afección bulbar. La técnica es laboriosa y requiere un entrenamiento especial además de estimuladores especiales adaptados para estimular dentro de la cavidad oral<sup>17</sup>. La utilización de otras pruebas objetivas como la resonancia magnética con espectroscopía y tractografía se unen a las mediciones funcionales para la detección de alteraciones en la neurona motora superior, estas pruebas llegan a detectar una reducción en la vía motora cercana al 9% en comparación a sujetos sanos y con ello se unen a las pruebas diagnósticas con utilidad para la detección de casos y su pronóstico, cabe señalar que los estudios que mostraron estos hallazgos se han realizado en equipos de 1.5 teslas y en el Instituto es posible mejorar estos resultados con la mayor definición que ofrece el equipo de 3 teslas.

El presente trabajo se une a los esfuerzos de otros grupos en el mundo que han pretendido dar cabida a una prueba funcional inocua, de bajo costo y de rápida aplicación para la detección de la afectación de la vía cortico-espinal en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Hasta la fecha no existe ninguna prueba que detecte de manera inequívoca, el grado de alteración en la vía piramidal de estos pacientes y la estimulación magnética transcraneal, con una serie de mediciones en crecimiento, ofrece de manera rápida información objetiva sobre el nivel y grado de alteración, a pesar de la falta de correlación con el estadio clínico o la duración de la enfermedad, esta prueba permite la detección de alteraciones piramidales inclusive en aquellos pacientes sin datos clínicos francos y con ello colabora en el diagnóstico diferencial de esta catastrófica entidad en donde la identificación temprana de enfermedades con síntomas

similares, pero potencialmente tratabables, es posible modificar su evolución y pronóstico.

## CONCLUSIONES

Nuestros pacientes se presentan, la mayoría de las veces, con una enfermedad avanzada, aún así, el diagnóstico diferencial representa un reto no menos importante que en los estadios iniciales y por ello la implementación de nuevas formas de valoración permitirán la identificación precisa y el inicio de estrategias tempranas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Todos presentaron por lo menos una alteración en la vía cortical motora y demuestra la utilidad en la identificación de lesiones piramidales y diferenciación con enfermedades que sólo afectan la neurona motora inferior. Su valor no está en duda; pero, es necesario incrementar el número de casos y la utilización de otras mediciones para lograr mejorar la relación de estos datos con el momento clínico del paciente.

Por primera ocasión se implementa en pacientes mexicanos la escala funcional de ELA modificada (ALSFS-R) instrumento que ya ha demostrado su utilidad en otras poblaciones. Se trata de una encuesta sencilla que permitirá objetivizar el seguimiento de nuestros pacientes y la rápida identificación de problemas concretos y con ello la aplicación de acciones para resolverlos.

Este trabajo ha pretendido dar una valoración con mayor objetividad a los pacientes con ELA y sentar las bases para futuros estudios que incluirán un mayor número de casos para reforzar la utilidad de esta técnica. El siguiente paso es la correlación de estas medidas con marcadores bioquímicos de daño neuronal que permitan no sólo fundamentar el diagnóstico sino también el conocer el grado de progresión de esta entidad y en un momento dado desarrollar tratamientos para evitar este daño y su medición.

## REFERENCIAS

1. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344; 22: 1688-700.
2. Brooks BR, Subcommittee on Motor Neuron Disease / Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. El Escorial, World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124(suppl.): 96-107.
3. Miscio G, Pisano F, Mora G, Mazzini L. Motor neuron disease: usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving the diagnosis. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 975-81.

4. Komissarow L, Rollnik JD, Bogdanova D, Krampfl K, Khabirov FA, Kossev A, *et al.* Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophys* 2004;115:356-60.
5. Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC, Chan S, Hays AP, Del Bene ML, *et al.* Objective test for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology* 2004; 62: 1753-7.
6. Boll MC, Alcaraz-Zubledía M, Montes S, Murillo-Bonilla L, Ríos C. Raised nitrated concentration and low SOD activity in the CSF of sporadic ALS patients. *Neurochem Research* 2003; 28:5: 699-703.
7. Jacobson J, Jonsson PA, Andersen PM, Forsgren L, Marklund SL. Superoxide dismutase in CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients with and without CuZn-superoxide dismutase mutations. *Brain* 2001; 124: 1461-66.
8. Ihara Y, Nobukuni K, Takata H, Hayabara T. Oxidative stress and metal content in blood and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with and without a Cu, Zn-superoxide dismutase mutation. *Neurological Research* 2005; 27: 105-8.
9. Devos D, Moreau C, Lassalle P, Perez T, De Seze J, Brunand-Danel V, *et al.* Low levels of the vascular endothelial growth factor in CSF from early ALS patients. *Neurology* 2004; 62: 2127-9.
10. Cronin S, Greenway MJ, Ennis S, Kieran D, Green A, Prehn JHM, *et al.* Elevated serum angiogenin levels in ALS. *Neurology* 2006; 67: 1833-36.
11. Pasinetti GM, Ungar LH, Lange DJ, Yemul S, Deng H, Yuan X, *et al.* Identification of potential CSF biomarkers in ALS. *Neurology* 2006; 66: 1218-22.
12. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research group on motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-9.
13. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, Logroscino G, Manfredi L, Mazzini L, *et al.* The Italian ALS study group; reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 265-70.
14. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007; 369: 2031-41.
15. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Prac Neurol* 2007;7:74-81.
16. Schulte-Mattler JM, Müller T, Zierz S. Transcranial magnetic stimulation compared with upper motor neuron signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;170: 51-6.
17. Eisen A. Clinical electrophysiology of the upper and lower motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Neurol* 2001;21 (2):141-54.
18. Day BL, Dressler D, Maertens DN. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses [published erratum appears in *J Physiol (Lond)* 1990; 430:617]. *J Physiol (Lond)* 1989; 412:449-73.
19. Cedarbaum JC, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, *et al.* The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* 1999;169:13-21.
20. Claus D, Brunh C, Kerling FP, Henschel S. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 129 (Suppl.): 30-4.
21. Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. cortico-spinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) *J Neurol* 2001;248:850-5.
22. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: The Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci* 1998; 160 (Suppl. 1): S25-S9.
23. Osei-Lah AD, Mills KR. Optimising the detection of upper motor neuron function dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis – a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 2004; 251:1364-9.
24. Komissarow F, Rollnik JD, Bogdanova D, Krampfl K, Khabirov FA, *et al.* Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 356-60.
25. Rösler KM, Truffert A, Hess CW, Magistris MR. Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 2208-18.
26. Attarian S, Azulay JP, Lardillier D, Verschueren A, Pouget J. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35-42.
27. Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *J Neurol Sci* 2003; 210: 83-90.
28. Mitsumoto H, Ulug Am, Pullman SL, GoochCL, Chan S,Tang MX, *et al.* Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurol* 2007;68:1402-10.
29. Truffert A, Rösler KM, Magistris MR. Amyotrophic lateral sclerosis versus cervical spondylotic myelopathy: a study using transcranial magnetic stimulation with recordings from the trapezius and limb muscles. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1031-8.