



Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana Segunda Especialidad en Neurología

Factores asociados al pronóstico y supervivencia en esclerosis lateral amiotrófica: cohorte retrospectiva en un hospital de referencia del sur del Perú 2022-2026

Proyecto de Investigación presentado por:

Palomino Aguilar, Katia Sofia

ORCID: 0000-0001-9332-0246

Para optar el Título de Segunda Especialidad en Neurología

Asesor:

Dr. Quevedo Macedo, David Alejandro

ORCID: 0009-0000-5341-9102

Arequipa - Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA
SEGUNDA ESPECIALIDAD CON PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
DICTAMEN APROBACIÓN DE PROYECTO / PLAN

Arequipa, 06 de Octubre del 2026

Dictamen: 019928-A-FMH-2026

Visto el proyecto / plan del expediente 019928, presentado por:

2023971552 - PALOMINO AGUILAR KATIA SOFIA

Titulado:

**FACTORES ASOCIADOS AL PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA EN ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTRÓFICA: COHORTE RETROSPECTIVA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DEL SUR DEL
PERÚ 2022-2026**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

29590450 - SUAREZ MALAGA CARLOS ERNESTO
DICTAMINADOR



Factores asociados al pronóstico y supervivencia en esclerosis lateral amiotrófica: cohorte retrospectiva en un hospital de referencia del sur del Perú 2022-2026

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%	12%	3%	6%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.ucsm.edu.pe	2%
	Fuente de Internet	
2	hdl.handle.net	1%
	Fuente de Internet	
3	Submitted to Universidad Católica de Santa María	1%
	Trabajo del estudiante	
4	www.fihu-diagnostico.org.pe	1%
	Fuente de Internet	
5	tesis.ucsm.edu.pe	1%
	Fuente de Internet	
6	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov	1%
	Fuente de Internet	
7	minerva.usc.gal	1%
	Fuente de Internet	
8	ciencialatina.org	1%
	Fuente de Internet	
9	Submitted to Universidad Autónoma de Bucaramanga,UNAB	<1%
	Trabajo del estudiante	
10	www.revistanefrologia.com	<1%
	Fuente de Internet	
11	Submitted to Universidad Autonoma De Guadalajara A.C.	<1%
	Trabajo del estudiante	
12	Submitted to ITESM: Instituto Tecnologico y de Estudios Superiores de Monterrey	<1%
	Trabajo del estudiante	
13	www.redaccionmedica.com	<1%
	Fuente de Internet	
14	www.unprg.edu.pe	<1%
	Fuente de Internet	

Submitted to Universidad Nacional De La Amazonia Peruana

Dedicatoria

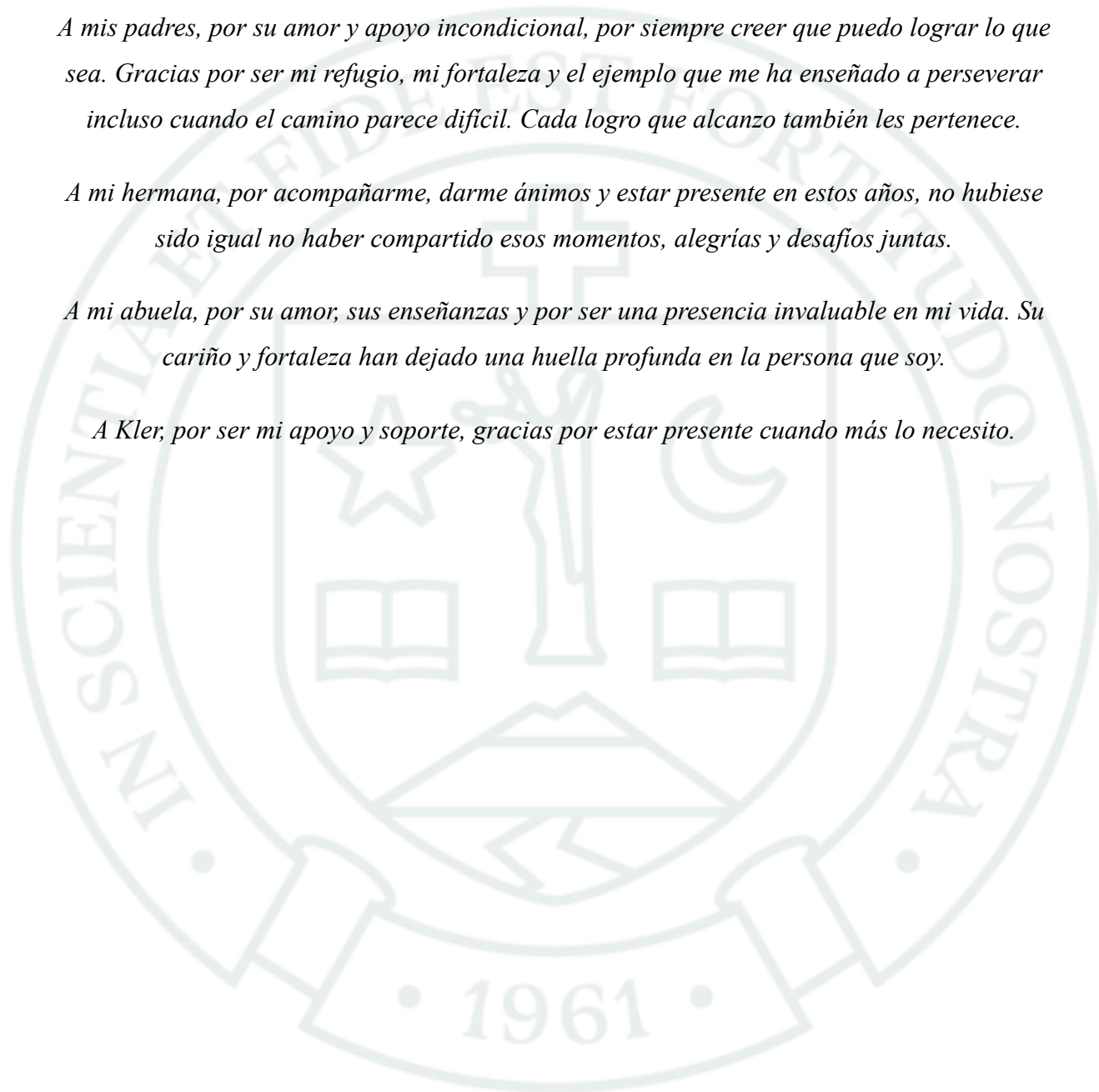
A Dios, por acompañarme en cada etapa de la carrera y enseñarme que los momentos difíciles son los que nos hacen más fuertes.

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional, por siempre creer que puedo lograr lo que sea. Gracias por ser mi refugio, mi fortaleza y el ejemplo que me ha enseñado a perseverar incluso cuando el camino parece difícil. Cada logro que alcanzo también les pertenece.

A mi hermana, por acompañarme, darme ánimos y estar presente en estos años, no hubiese sido igual no haber compartido esos momentos, alegrías y desafíos juntas.

A mi abuela, por su amor, sus enseñanzas y por ser una presencia invaluable en mi vida. Su cariño y fortaleza han dejado una huella profunda en la persona que soy.

A Kler, por ser mi apoyo y soporte, gracias por estar presente cuando más lo necesito.



Agradecimientos

A mis maestros de Neurología, mi más profundo agradecimiento por haber sido parte fundamental de mi formación como neuróloga.

Dr. Antero, Dra. María Luz y Dra. Nelly, gracias por enseñarme a ver más allá de lo evidente, a observar con atención, a cuestionarme, a razonar y a comprender que detrás de cada signo clínico existe una historia que merece ser entendida. Sus enseñanzas trascendieron los conocimientos de la especialidad y contribuyen profundamente a mi manera de comprender y ejercer la medicina.

Gracias por motivarme cada día a dar lo mejor de mí, por confiar en mis capacidades y por continuar impulsándome a crecer y a buscar siempre una mejor versión de mí misma, tanto en lo profesional como en lo personal.

Sobre todo, gracias por su valioso ejemplo. Llevaré conmigo no solo todo lo que me enseñaron sobre Neurología, sino también la dedicación, el compromiso y la vocación con los que ejercen esta profesión. Espero poder transmitir algún día a quienes vengan después de mí una parte de todo aquello que ustedes me enseñaron.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores, que ocasiona discapacidad progresiva y elevada mortalidad. Diversos factores clínicos y paraclínicos pueden influir en su evolución y supervivencia; sin embargo, la evidencia disponible en Latinoamérica y particularmente en el Perú continúa siendo limitada.

Objetivo: Determinar las características clínicas, la supervivencia y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con ELA atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo durante el período 2022–2026, con la finalidad de generar evidencia que contribuya al desarrollo de un protocolo institucional de manejo.

Métodos: Se realizará un estudio observacional de cohorte retrospectiva mediante la revisión de historias clínicas y registros institucionales de pacientes con diagnóstico de ELA atendidos durante el período 2022–2026. Se recolectarán variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, así como información relacionada con las intervenciones terapéuticas, complicaciones y desenlaces clínicos. Se determinará la supervivencia desde el inicio de los síntomas y desde el diagnóstico, y se evaluarán los factores asociados con el pronóstico y la supervivencia. Los datos serán sometidos a análisis estadístico descriptivo e inferencial.

Conclusión: El estudio permitirá caracterizar la ELA en una población atendida en un hospital de referencia del sur del Perú e identificar factores asociados con su pronóstico y supervivencia. Los hallazgos proporcionarán evidencia local para orientar el seguimiento clínico y servirán como fundamento para el desarrollo de un protocolo institucional de atención integral de pacientes con ELA.

Palabras claves: Esclerosis lateral amiotrófica, Supervivencia, Pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease characterized by degeneration of upper and lower motor neurons, leading to progressive disability and high mortality. Several clinical and paraclinical factors may influence disease progression and survival; however, evidence from Latin America, particularly Peru, remains limited.

Objective: To determine the clinical characteristics, survival, and prognostic factors in patients with ALS treated at Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo between 2022 and 2026, with the aim of generating evidence to support the development of an institutional management protocol.

Methods: An observational retrospective cohort study will be conducted through a review of medical records and institutional databases of patients diagnosed with ALS and treated between 2022 and 2026. Sociodemographic, clinical, and paraclinical variables will be collected, together with information regarding therapeutic interventions, complications, and clinical outcomes. Survival will be assessed from both symptom onset and diagnosis, and factors associated with prognosis and survival will be evaluated. Descriptive and inferential statistical analyses will be performed.

Conclusion: This study will characterize ALS in a population treated at a referral hospital in southern Peru and identify factors associated with prognosis and survival. The findings will provide local evidence to guide clinical follow-up and will serve as a basis for the development of an institutional protocol for the comprehensive management of patients with ALS.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, Survival, Prognosis.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN..... 1

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO..... 3

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN..... 4

1.1. Enunciado del problema:..... 4

1.2. Interrogantes del problema..... 4

1.3. Descripción del problema..... 5

1.4. Justificación del problema..... 6

2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL..... 7

2.1. Genética..... 7

2.2. Claves neuroanatómicas y patogénesis..... 8

2.3. Factores de riesgo ambientales..... 9

2.4. Características clínicas..... 10

2.5. Diagnóstico..... 11

2.6. Avances en el pronóstico y sistemas de estadiaje: (19)..... 13

2.7. Manejo ELA..... 14

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS..... 16

4. OBJETIVOS..... 17

Objetivo general..... 17

Objetivos específicos..... 17

5. MATRIZ DE CONSISTENCIA..... 18

CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL..... 22

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN..... 23

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN..... 24

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... 25

CAPÍTULO III: CRONOGRAMA DE TRABAJO..... 26

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 28

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) representa uno de los mayores desafíos de la neurología moderna debido a su naturaleza progresiva, su elevada morbilidad y el profundo impacto que genera en la calidad de vida de quienes la padecen. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores, cuya evolución conduce a debilidad muscular generalizada, insuficiencia respiratoria y, finalmente, al fallecimiento del paciente. A pesar de los importantes avances en la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos y de la disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas, continúa siendo una enfermedad incurable cuyo manejo depende, en gran medida, de un diagnóstico oportuno y de una atención multidisciplinaria integral.

Durante las últimas décadas, diversos estudios han demostrado que factores como la edad al inicio de la enfermedad, el fenotipo clínico, el tiempo hasta el diagnóstico, el compromiso respiratorio y el acceso temprano a intervenciones como el soporte ventilatorio, la gastrostomía y los tratamientos modificadores de la enfermedad influyen significativamente en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la mayor parte de esta evidencia proviene de registros europeos y norteamericanos, mientras que Latinoamérica continúa aportando un número limitado de estudios, con escasa representación de la población peruana.

En el Perú, la información disponible sobre las características clínicas, la evolución y la supervivencia de los pacientes con ELA es aún insuficiente. Esta limitación dificulta conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio e impide establecer estrategias asistenciales sustentadas en evidencia local. Asimismo, en muchos hospitales no existen protocolos estandarizados para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento integral de estos pacientes, lo que favorece la variabilidad en la práctica clínica y puede retrasar la implementación de intervenciones que han demostrado mejorar el pronóstico.

El Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo constituye uno de los principales centros de referencia de EsSalud para la macroregión sur del país, concentrando la atención

de pacientes con enfermedades neuromusculares complejas, entre ellas la esclerosis lateral amiotrófica. No obstante, hasta la fecha no se dispone de estudios que describan de manera sistemática las características clínicas de esta población, su supervivencia ni los factores asociados con su evolución. Del mismo modo, la institución carece de un protocolo específico para el manejo integral de estos pacientes.

Frente a esta realidad, la presente investigación busca caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en esta institución, determinar su supervivencia e identificar los factores asociados con su pronóstico. Los resultados permitirán generar evidencia local que contribuya al conocimiento de la enfermedad en nuestro país y servirán de fundamento para el diseño de un protocolo institucional de atención, orientado a estandarizar el manejo multidisciplinario, optimizar la oportunidad de las intervenciones terapéuticas y mejorar la calidad de la atención brindada a los pacientes con ELA.



CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del problema:

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) a pesar de ser considerada una enfermedad poco frecuente, representa una de las patologías neurológicas con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes, sus familias y los sistemas de salud debido a su evolución rápida y la necesidad de un manejo multidisciplinario.

En el Perú, la información sobre las características clínicas, la evolución y la supervivencia de los pacientes con ELA es limitada, existiendo escasas publicaciones provenientes de centros nacionales. Asimismo, en muchos hospitales de referencia no se dispone de protocolos estandarizados para la evaluación, seguimiento y tratamiento integral de estos pacientes, lo que puede generar variabilidad en la práctica clínica y retraso en la implementación de intervenciones que han demostrado mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

En el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, centro de referencia para la macroregión sur del país, no se cuenta con estudios que describan las características clínicas y la evolución de los pacientes con ELA ni protocolos institucionales para su manejo, lo que dificulta la planificación de estrategias asistenciales basadas en evidencia.

1.2. Interrogantes del problema

- ¿Cuáles son las características clínicas, la supervivencia y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo durante el período de estudio?
- ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes con ELA?
- ¿Cuál es el tiempo de supervivencia desde el inicio de síntomas y desde el diagnóstico?

- ¿Qué factores clínicos y paraclínicos se asocian con una menor supervivencia?
- ¿Cuál es la frecuencia de intervenciones como ventilación no invasiva, gastrostomía y traqueostomía?
- ¿Qué recomendaciones basadas en la evidencia científica pueden incorporarse en un protocolo institucional para el manejo integral de pacientes con ELA?

1.3. Descripción del problema

La ELA constituye la enfermedad degenerativa más frecuente de la neurona motora y se caracteriza por una evolución progresiva e irreversible que conduce a discapacidad severa y fallecimiento, generalmente por insuficiencia respiratoria. Aunque en los últimos años se han producido avances en el diagnóstico temprano, la atención multidisciplinaria y el tratamiento farmacológico, el pronóstico continúa siendo desfavorable.

Diversos estudios internacionales han demostrado que factores como la edad al inicio de la enfermedad, el compromiso bulbar, la función respiratoria y el tiempo hasta el diagnóstico influyen significativamente en la supervivencia. Sin embargo, la mayor parte de esta evidencia proviene de Europa y Norteamérica, mientras que la información proveniente de Latinoamérica y especialmente del Perú continúa siendo escasa.

La ausencia de datos epidemiológicos y clínicos locales limita la posibilidad de conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestra población y dificulta la elaboración de estrategias de atención adaptadas al contexto nacional. Asimismo, la inexistencia de protocolos institucionales puede generar diferencias en el seguimiento clínico, la oportunidad de las intervenciones respiratorias y nutricionales, así como en la coordinación del manejo multidisciplinario.

Frente a esta situación, resulta necesario caracterizar a los pacientes con ELA atendidos en nuestro hospital, identificar los factores asociados con su

supervivencia y utilizar esta información para elaborar un protocolo de manejo clínico que permita estandarizar la atención y optimizar los resultados asistenciales.

1.4. Justificación del problema

La presente investigación posee relevancia científica, clínica y asistencial.

Desde el punto de vista científico, contribuirá a generar evidencia nacional sobre las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con ELA, un área escasamente estudiada en el Perú. Los resultados permitirán comparar el comportamiento de la enfermedad en nuestra población con el reportado en otras cohortes internacionales y latinoamericanas.

Desde la perspectiva clínica, la identificación de factores asociados al pronóstico permitirá reconocer tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de evolución desfavorable, favoreciendo una toma de decisiones más oportuna respecto al soporte respiratorio, nutricional y al seguimiento multidisciplinario.

En el ámbito asistencial, los hallazgos servirán como base para el desarrollo de un protocolo institucional de manejo de la ELA adaptado a los recursos disponibles en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo. La implementación de un protocolo estandarizado contribuirá a reducir la variabilidad en la atención, mejorar la coordinación entre especialidades y promover intervenciones basadas en la mejor evidencia científica disponible.

Finalmente, este estudio podrá constituir un punto de partida para futuras investigaciones multicéntricas sobre ELA en el Perú, fortaleciendo el conocimiento nacional sobre esta enfermedad y promoviendo la mejora continua de la atención de los pacientes.

2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una patología neurodegenerativa multifactorial que se encuentra mediada por interacciones complejas donde intervienen factores genéticos, ambientales, del desarrollo y de resiliencia (1). Recientemente se ha expandido nuestro conocimiento sobre la patogénesis gracias a los estudios y modelos experimentales que se están realizando en distintas partes del mundo, haciendo énfasis en los estudios genéticos, neuroimagen, análisis epidemiológico y ambiental que podrían considerarse los primeros pasos de una cadena de eventos que lleven a desarrollar ELA. Asimismo, están emergiendo nuevos modificadores de la enfermedad relacionados a la cognición y reserva cerebral que en resumen nos demuestran que la ELA se trata de una enfermedad multisistémica y nos abre camino hacia el descubrimiento de nuevos biomarcadores y desarrollo terapéutico para las personas afectadas (1).

2.1. Genética

Los genes asociados al ELA, cumplen diversas funciones como el metabolismo del ARN, proteostasis, formación del citoesqueleto, transporte axonal, función mitocondrial y mecanismos de reparación de ADN (2) (3).

Se han asociado más de 40 genes para el desarrollo de ELA mediante estudios de secuenciación genética. Existen varios mecanismos por los que se producen estas mutaciones como degradación de ciertas proteínas, alteración del metabolismo del ARN, de la función axonal y reparación de ADN, lo que le confiere un carácter heterogéneo y variable de acuerdo a la región geográfica (3).

En la investigación realizada por Ryan et al. Se estudió la heredabilidad de ELA con un resultado de 52.3%, además existe mayor riesgo en familiares de primer grado en pacientes con ELA comparándolo con la población en general y una mayor heredabilidad entre el binomio madre e hija. (2)

Los principales genes implicados son C9orf72 en poblaciones europeas y SOD1 más frecuente en pacientes asiáticos. Otra variante que es menos frecuente en poblaciones europeas y asiática pero sí lo es en Sudamérica es VABP. Existen otras variantes menos frecuentes TARDBP, FUS y TBK1 las cuales se han observado en casos de ALS familiar.

Otro mecanismo implicado en la patogénesis es mediante mosaicismo somático en casos de ELA esporádica. Se han descrito algunas variantes genéticas que pueden modificar el fenotipo de ELA, como la variante ATXN2 y UNC13A. La primera se encarga de la codificación de la proteína de unión al ARN que tiene una repetición de CAG en el exón 1, responsable de la ataxia espinocerebelosa (4). Un número intermedio de repeticiones ATXN2 CAG representa un factor de riesgo para la ELA, sin embargo también es posible encontrarla en personas sanas en un muy bajo porcentaje. Un menor número de repeticiones se asocia a una mayor sobrevida, por lo que el ensayo clínico ALSpire (fase 1/2) intentó reducir la expresión de ATXN2 mediante la administración intratecal de un tratamiento experimental BIIB105, un oligonucleótido antisentido (5).

Según Källstig et al. existe un vínculo entre la vía de NF- κ B que cumple el rol de activación del sistema inmune innato y adaptativo en casos de inflamación. Las funciones son diferentes dependiendo si se encuentra en el sistema nervioso central o periférico. Por ejemplo, cumplen una función de inducción para la activación y el desarrollo de las células B y contribuyen a la atrofia muscular cuando se sobre activan en el tejido muscular. Otra de las funciones que cumple la vía NF- κ B está asociada a la actividad sináptica y cumple un rol en la memoria y aprendizaje. Por otro lado, esta vía puede activarse por varios estímulos como la agregación proteica SOD1 que induce neuroinflamación, liberación de citoquinas, interleucinas, estrés oxidativo e infecciones virales (6).

La otra variante UNC13A, codifica la proteína nuclear TDP-43 que se encarga de la maduración de las vesículas sinápticas implicada en la neurotransmisión y plasticidad sináptica. Esta asociación se ha encontrado en cohortes independientes. La pérdida de esta proteína produce neurodegeneración y neurotransmisión (19).

2.2. Claves neuroanatómicas y patogénesis

La evidencia actual sugiere que la ELA no solo produce síntomas motores sino que también se expande a redes no motoras incluyendo disfunción hipotalámica, que nos lleva a considerar que la ELA es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica.

Dado este planteamiento, podríamos utilizar biomarcadores en neuroimagen que nos ayuden a realizar un diagnóstico temprano y progresión de la enfermedad (1).

2.3. Factores de riesgo ambientales

Pamphlett et al. proponen que existen eventos tempranos que serían los desencadenantes que conduzcan a ELA, sobre todo la forma esporádica. Incluyeron diversos factores como lugar de nacimiento, edad de los padres, exposición prenatal, complicaciones perinatales, alteraciones en el desarrollo temprano, tiempo de residencia en área rural o urbana, años de educación, entre otros, que pueden interactuar con otros factores de riesgo como el tabaquismo desde una edad temprana que precipitarán la enfermedad décadas más tarde. Si estos factores contribuyen de forma significativa a la enfermedad, es posible identificarlos y evitarlos para reducir la susceptibilidad a dicha patología (7).

Por otro lado, Al Chalabi et al. realizaron un estudio epidemiológico en países de Europa occidental, utilizando un modelo que originalmente es utilizado en neoplasias, usando como hipótesis que la ELA es una enfermedad que tiene una cadena de varios pasos similar al cáncer. Aunque existe una predisposición genética, hay individuos que pese a tener variaciones genéticas relacionadas a ELA, no presentaron la enfermedad. Su modelo sugiere que se requieren seis exposiciones genéticas o ambientales para el desarrollo de la patología por lo que propone realizar estudios ambientales en aquellos con antecedentes familiares (8).

Otro factor de riesgo que ha sido estudiado por Yang et al. en una cohorte de gran escala, fue la asociación entre un menor número de horas de sueño (menos de cinco) y el desarrollo del espectro ELA- demencia frontotemporal, lo cual indica que existe una relación entre la patogénesis de ELA y trastornos orgánicos del sueño que requiere de mayor investigación (9).

En la revisión que realizó D'Amico et al., encontraron que existen factores metabólicos y nutricionales implicados en el desarrollo de ELA, sobre todo se produce un mayor gasto energético e hipermetabolismo catabólico desde el inicio y durante el desarrollo de la enfermedad lo que conlleva a caquexia. Aunque por el momento no se cuenta con evidencia que respalde alguna intervención dietética específica, se sugiere elaborar un plan nutricional adecuado que se incluya desde la primera consulta (10).

2.4. Características clínicas

Actualmente existe una nueva clasificación que ha sido el resultado de años de investigación que considera una presentación clínica variable con síntomas de primera y segunda motoneurona (11).

Los patrones clínicos de ELA son variados y pueden tener características únicas. En la presentación de inicio bulbar, se encuentran síntomas de primera y segunda motoneurona que incluyen disartria, disfagia y menos frecuentemente disfonía (11,12), posteriormente se observa debilidad en extremidades. En la población femenina se observa una mayor frecuencia de parálisis pseudobulbar. Por otro lado, también es posible encontrar ELA de inicio cervical presentándose con debilidad en las manos y con progresión bulbar y lumbar. El inicio clásico lumbar se presenta con pie caído y progresa a la región cervical y bulbar. Existe otra forma de presentación que afecta en especial a la población masculina, ésta produce debilidad simétrica de la extremidad superior en su segmento proximal (síntomas de motoneurona inferior) y síntomas de motoneurona superior en las extremidades inferiores. Asimismo si aparecen síntomas de motoneurona superior se conoce como esclerosis lateral primaria, sin embargo, si dentro de los primeros cuatro años y medio se observan signos de motoneurona inferior, tendrá más probabilidad de progresar a ELA.

La ELA de inicio respiratorio, alrededor del 3%, se manifiesta con síntomas de motoneurona superior e inferior, presentándose con disnea de esfuerzo o de reposo seguido de parálisis en extremidades, por lo que representa un peor pronóstico. Otras formas como ELA pseudo polineuritis tiene predilección por los segmentos distales y la ELA hemipléjica o síndrome de Mill, puede presentarse con afectación monocular. En aquellos con la variante axial de ELA, de inicio en la musculatura paravertebral, se encontrará una postura encorvada como síntoma de presentación.

Dentro de las manifestaciones clínicas de ELA se encuentran las no motoras, en las que podemos observar un espectro clínico que puede abarcar desde el deterioro cognitivo asociado a ELA (dcELA) hasta la demencia frontotemporal asociada a ELA (ALS-DFT). (13) Para la correcta caracterización de los pacientes se utiliza la clasificación de Strong, los cuales clasifica a los pacientes como: deterioro cognitivo sin demencia (dcELA), alteración conductual sin demencia (acELA), alteración cognitivo conductual sin demencia (ccELA) y ELA asociada a demencia frontotemporal (ELA-DFT) o afasia primaria progresiva

(ELA-APP). Nuestro entendimiento sobre el impacto de la disfunción frontotemporal ha crecido notoriamente, estos criterios reconocen dos ejes, variante de la enfermedad de motoneurona y una caracterización neuropsicológica (4).

Sobre el deterioro cognitivo, se presenta de forma variable debido a la heterogeneidad clínica que caracteriza a la ELA (1). Temp et al., exploró algunos conceptos como reserva cognitiva en la que algunos individuos poseen recursos neuronales funcionales y estructurales que les provee resiliencia contra el daño neurodegenerativo, la cual depende de las experiencias de vida, nivel educativo e intelectual. Nos sugiere que una mayor reserva cognitiva muestra una progresión de la enfermedad más lenta. La comprensión de estos factores de resiliencia, nos permiten tener otra perspectiva de la enfermedad y nos plantea el uso de estrategias terapéuticas individualizadas (13).

En el 50% de los pacientes con ELA, se produce un proceso degenerativo en los lóbulos frontal y temporal anterior.que produce una disfunción ejecutiva, alteración del lenguaje y cambios de comportamiento y en 10-15% se diagnostica ELA- FTD (demencia frontotemporal) (12).

2.5. Diagnóstico

Desde los primeros criterios electrodiagnósticos propuestos por Lambert en 1969, se han llevado a cabo varias actualizaciones a través del tiempo. Lo cual nos lleva a los criterios de El Escorial en 1990 para realizar un diagnóstico clínico que incluye la región bulbar, cervical, torácica y lumbosacra, sin embargo deben excluirse otros desórdenes que puedan imitar la ELA como neuropatías periféricas y neuropatías motora multifocal. El grado de certeza diagnóstica se clasifica en definida, probable, posible o sospecha de ELA. Estos criterios fueron modificados en 1998, agregándose la categoría probable ELA apoyada por laboratorio, lo que aumentó su sensibilidad y a realizar el diagnóstico de forma precoz (14).

A continuación se presenta una tabla comparativa de los criterios diagnósticos a través del tiempo.

	El Escorial (revisado 2000)	Awaji (2008)	Gold Coast (2019)
Progresión clínica	Requiere de evidencia de progresión de signos o síntomas	Requiere de progresión clínica	Requiere progresión motora documentado en la historia clínica o evaluaciones seriadas
Compromiso de motoneurona superior (MNS)	Sí	Sí	Sí, si afecta una sola región; si el compromiso es de MNI en dos o más regiones puede no ser indispensable
Compromiso de motoneurona inferior (MNI)	Clínico, electrofisiológico o anatomopatológico	Clínico y/o electromiográfico	Clínico y/o electromiográfico
Rol de la electromiografía	Auxiliar	Fundamental, correlación de fasciculaciones con cambios neurogénicos evidencian denervación activa	Auxiliar
Categorías diagnósticas	ELA definida, probable, probable con apoyo de laboratorio y ELA posible	Els definida, probable y posible	Confirma o descartable diagnóstico de ELA
Sensibilidad diagnóstica	Baja en fase temprana	Mayor que El Escorial en fase temprana	Mayor en fases tempranas o presentaciones atípicas

Especificidad	Muy alta	Similar a El Escorial	Menor con respecto a las anteriores
---------------	----------	-----------------------	-------------------------------------

En el estudio realizado por Turner et al. se describe a los criterios de Gold para el diagnóstico de ELA, eliminando las categoría de ELA posible, probable o definitivo que eran factores confusores, y es concluyente respecto a si un paciente tiene o no ELA; por otro lado permite incluir a más pacientes con afectación de motoneurona superior e inferior en ensayos clínicos brindando acceso oportuno a los cuidados y fármacos que modifican la enfermedad (15).

Algunos estudios han comparado los criterios de El Escorial vs los de Awaji, como los metaanálisis de Costa y Geevasinga, concluyendo que el segundo era más sensible sobre todo en pacientes con ELA de inicio bulbar. En el 2019 se llevó a cabo una reunión en Gold Coast para definir criterios que fuesen de fácil aplicación, donde se concluyó que debe haber alteración de la motoneurona superior e inferior en al menos una región o signos de disfunción de motoneurona inferior en al menos dos regiones para realizar el diagnóstico de ELA. Estos últimos criterios consideraron una equivalencia entre los signos clínicos y alteraciones electromiográficas, excluyendo a otros trastornos imitadores.

Un estudio retrospectivo de Hannaford et al, comparó la sensibilidad y especificidad entre los criterios diagnósticos de El Escorial, Awaji y Gold Coast en 506 pacientes, encontrando que los tres criterios tienen una sensibilidad de 88.6%, 90% y 92% respectivamente. En fenotipos atípicos de ELA, los criterios Gold Coast mostraron una mayor sensibilidad y especificidad (16).

Otro estudio comparativo realizado con la información clínica y electrofisiológica de 1185 pacientes en China por Shen et al, encontró que los criterios Gold Coast tuvieron mayor sensibilidad pero menor especificidad frente a los de El Escorial y Awaji (17).

El estudio realizado por Jewett et al, incluyó a 206 pacientes y tuvo como conclusión que los criterios de Gold Coast permitió incluir a un mayor número de pacientes en estudios de fase 3 para recibir tratamiento con riluzol, adavarone o AMX-0035 a diferencia de los otros criterios diagnósticos. (18)

2.6. Avances en el pronóstico y sistemas de estadiaje: (19)

- a) Sistemas de estadiaje clínico: para determinar la extensión anatómica de la enfermedad identificando la región afectada y puntuando del 1 al 4, en fases tempranas del cuadro se puede usar el estadiaje de King. Si nos basamos en la pérdida de dominios funcionales se utiliza el estadiaje de ALS-MiToS, sobre todo en fases tardías o avanzadas.
- b) Modelo predictivo ENCALs: ofrece un pronóstico individualizado que integra variables independientes como la edad de inicio, tiempo al diagnóstico, tasa de progresión (ALSFRS-R), capacidad vital forzada, inicio bulbar, criterios de El Escorial, presencia de demencia frontotemporal y mutación C9orf72. Los pacientes son clasificados en 5 grupos de acuerdo al tiempo de supervivencia.
- c) Escala ROADS: ayuda a medir la discapacidad y evita distorsiones por intervenciones sintomáticas o paliativas.
- d) Marcadores biológicos y neurofisiológicos emergentes: niveles aumentados de neurofilamentos de cadena pesada fosforilados (pNFH) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y neurofilamentos de cadena ligera (NFL) en plasma, suero o LCR pueden encontrarse aumentados hasta un año antes de la conversión clínica en portadores genéticos presintomáticos ya que reflejan el daño axonal. La resonancia magnética estructural/difusión puede detectar atrofia en la circunvolución precentral y alteración de los tractos corticoespinales y el cuerpo calloso. Además la hiperexcitabilidad cortical por estimulación magnética transcraneal puede detectar de forma temprana el desequilibrio entre la inhibición y facilitación intracortical que ayuda a diferenciarla de otras patologías imitadoras.

2.7. Manejo ELA

El manejo médico en ELA, se puede dividir en tratamiento farmacológico directo y otras terapia emergentes e innovadoras que se encuentran en desarrollo, como lo menciona Wang et. al.(20).

- a) Riluzol: es considerado un pilar en la terapia neuroprotectora, actúa a nivel de los canales de sodio dependientes de voltaje y reduce la liberación de glutamato, disminuyendo la excitotoxicidad; sin embargo la respuesta en cuanto a la

supervivencia es modesta (hasta 3 meses), asimismo tiene el efecto de retrasar el deterioro respiratorio.

- b) Edaravona: es un fármaco antioxidante que capta radicales libres, disminuye el estrés oxidativo y peroxidación lipídica. En algunos ensayos clínicos, se ha observado buena respuesta si se administra en etapas tempranas de la enfermedad.
- c) Tofersen: se trata de un nucleótido antisentido en pacientes con ELA y mutación en el gen SOD1; su mecanismo de acción permite la degradación del ARNm de SOD1 disminuyendo la producción de la proteína mutante. Se demostró que disminuye los niveles de neurofilamentos de cadena ligera en plasma y líquido cefalorraquídeo.
- d) Otras terapias: a través de células madre que promueven la neuroprotección, neuromodulación de la inflamación y soporte trófico mediante el efecto paracrino, su efecto aún se continúa investigando. Por otro lado, se encuentra la terapia génica a través de vectores virales y oligonucleótidos antisentido, que son opciones que permiten enfrentar las formas familiares de ELA (10% de casos)
- e) Manejo sintomático y soporte multidisciplinario: según las características de ELA se puede abordar los siguientes puntos:
 - i) Soporte respiratorio: uso de ventilación no invasiva y entrenamiento de fuerza muscular que mejora la calidad de vida.
 - ii) Soporte nutricional: la intervención con nutrición enteral frente a las pérdidas ponderales mayores al 10% del peso premórbido.
 - iii) Espasticidad y otros síntomas: uso de baclofeno, nuedexta usado en afecto pseudobulbar y otras intervenciones dirigidas a evitar el dolor, fasciculaciones o alteraciones en el estado de ánimo.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

- a. Características clínicas de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Este estudio retrospectivo monocéntrico tuvo como objetivo describir las características clínicas y demográficas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de ELA en el periodo comprendido entre 1985 y 2007 realizado en el Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Se incluyó a 109 pacientes con diagnóstico de ELA según los criterios de El Escorial. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas y se sistematizaron en una ficha estructurada, dentro de los resultados, el 32.9% correspondió a varones vs 67.1% a mujeres, edad promedio de inicio de los síntomas de 51.04 años, un tiempo promedio de 20 meses desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico de la enfermedad. Dentro de la clínica, hubo un mayor compromiso de la región bulbar, seguida de extremidades inferiores y de miembros superiores, en menor frecuencia un compromiso generalizado. Las manifestaciones iniciales comprometieron a miembros inferiores en 26 (30.6%) casos, miembros superiores en 19 (22.4%) casos, región bulbar en 32 (37.6%) casos y la forma generalizada desde el inicio se presentó en 8 (9.4%) casos.

- b. Esclerosis lateral amiotrófica: variantes clínica-electromiográficas, autor Sigüentes Monge Juan. Este estudio identificó 19 casos que cumplieron los criterios de El Escorial con ELA definida, 30 casos de ELA probable, 23 casos de ELA posible y 8 pacientes con sospecha de ELA.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar las características clínicas, la supervivencia y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo durante el período 2022-2026, con la finalidad de generar evidencia que contribuya al desarrollo de un protocolo institucional de manejo.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.
- Determinar el tiempo de supervivencia de los pacientes desde el inicio de los síntomas y desde el diagnóstico de la enfermedad.
- Identificar los factores clínicos, demográficos y paraclínicos asociados con la supervivencia y el pronóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.
- Describir las principales intervenciones terapéuticas recibidas por los pacientes, incluyendo tratamiento farmacológico, ventilación no invasiva, gastrostomía, traqueostomía y atención multidisciplinaria.
- Describir la frecuencia de las principales complicaciones clínicas y desenlaces durante el seguimiento de los pacientes.
- Elaborar un protocolo institucional para el diagnóstico, seguimiento y manejo integral de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, basado en la evidencia científica disponible y en los resultados obtenidos en la presente investigación.

5. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Variable	Definición	Definición Operacional	Indicadores	Unidad de medida	Tipo de variable	Escala	Valores
Sexo	Características biológicas que clasifican al individuo según sexo	Sexo registrado en la historia clínica del paciente	Masculino Femenino	No aplica	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = Masculino 2 = Femenino
Edad del inicio de los síntomas	Edad del paciente en la que aparecieron las primeras manifestaciones atribuibles a ELA	Edad, en años cumplidos, al inicio de los síntomas de ELA, obtenida en la historia clínica	Menos de 50 años Entre 50 y 64 años Más de 65 años	Años	Cuantitativa continua	Razón	1 = Menos de 50 años 2 = entre 50 y 64 años 3 = más de 65 años
Edad del diagnóstico	Edad del paciente al momento en que se estableció el diagnóstico	Edad, en años cumplidos, registrada en la fecha del diagnóstico de ELA	Menos de 50 años Entre 50 y 64 años Más de 65 años	Años	Cuantitativa continua	Razón	1 = Menos de 50 años 2 = entre 50 y 64 años 3 = más de 65 años
Lugar de procedencia	Localización geográfica donde reside el paciente	Área de residencia habitual consignada en la historia clínica al momento de la evaluación o diagnóstico	Rural Urbano	No aplica	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = Urbano 2 = Rural 0 = no consignado
Lugar de nacimiento	Localización geográfica correspondiente al lugar donde nació el paciente	Área geográfica	Rural Urbano	No aplica	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = Urbano 2 = Rural 0 = no consignado

Complicaciones asociadas	Complicaciones médicas desarrolladas durante la evolución de ELA	Complicaciones documentadas en la historia clínica durante el seguimiento del paciente con ELA	Infecciosas Respiratorias Gastrointestinales Otras	No aplica	Cualitativa politómica	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = No consignado
Exposición a sustancias tóxicas	Antecedente de exposición ambiental, doméstica u ocupacional a sustancias con potencial neurotóxico	Exposición a sustancias potencialmente neurotóxicas documentada en la historia clínica antes del inicio de los síntomas de ELA	Pesticidas Metales pesados Solventes orgánicos	No aplica	Cualitativa politómica	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = No consignado
Antecedente familiar de ELA	Casos de esclerosis lateral amiotrofica en una familia	Casos de ELA en la familia con o sin confirmación genética	Caso confirmado de enfermedad de motoneurona en la familia	No aplica	Cualitativa politómica	Nominal	0 = Sin antecedente 1 = Antecedente sin confirmación genética 2 = Con confirmación genética
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas neurológicos atribuibles a ELA documentados en la evaluación clínica inicial	Signos y síntomas neurológicos atribuibles al compromiso de neurona motora superior e inferior en ELA	Debilidad/atrofia muscular Fasciculaciones Calambres Hiperreflexia Espasticidad Signos de Babinski Disartria Disfagia Sialorrea Disnea Ortopnea	No aplica	Cualitativa politómica	Nominal	0 = No 1 = Sí 3 = No consignado
Inicio de	Región anatómica	Región de inicio de los	Bulbar	No aplica	Cualitativa	Nominal	1 = Bulbar

síntomas	donde aparecieron las primeras manifestaciones de la enfermedad	síntomas consignada en la historia clínica	Espinal miembros superiores Espinal miembros inferiores Respiratorio		politómica		2 = miembros superiores 3 = miembros inferiores 4 = Respiratorio 5 = Otros
Atención integral multidisciplinaria o	Atención del paciente mediante la participación coordinada de diferentes profesionales de salud	Registro de atención por dos o más disciplinas relacionadas con el manejo de ELA durante el seguimiento	Neurología, Neumología, Nutrición, Medicina física y Rehabilitación, Psicología/Psiquiatría, cuidados paliativos	No aplica	Cualitativa dicotómica	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = No consignado
Necesidad de medidas de soporte	Requerimiento de intervenciones destinadas a mantener funciones vitales, nutricionales o funcionales afectadas por ELA	Medidas de soporte indicadas o utilizadas durante la evolución y registradas en la historia clínica	Ventilación no invasiva, ventilación invasiva, traqueostomía, gastrostomía, sonda nasogástrica, oxigenoterapia, ayuda para moverse	No aplica	Cualitativa dicotómica	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = No consignado
Estado vital	Condición de vida del paciente al finalizar el periodo de seguimiento	Estado del paciente en la última fecha disponible de seguimiento	Vivo Fallecido	No aplica	Cualitativa dicotómica	Nominal	0 = Vivo 1 = Fallecido
Tiempo de supervivencia	Tiempo transcurrido desde el inicio de ELA hasta la muerte o última evaluación disponible	Intervalo desde la fecha de inicio de síntomas hasta la fecha de fallecimiento o hasta la fecha de la última	Meses de supervivencia	Meses	Cuantitativa continua	Razón	Número de meses

		evaluación					
Motivo de deceso	Causa clínica registrada del fallecimiento del paciente con ELA	Causa de muerte consignada en la historia clínica	Insuficiencia respiratoria, infección respiratoria, otras causas	No aplica	Cualitativa politómica	Nominal	1 = Insuficiencia respiratoria 2 = Infección de foco respiratorio 3 = Broncoaspiración 4 = Otras





CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

La técnica de investigación será la revisión documental retrospectiva de historias clínicas y registros institucionales de los pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Según Escobedo durante el período de estudio.

La información será obtenida mediante la revisión sistemática de las historias clínicas físicas y/o electrónicas, así como de los resultados de estudios complementarios registrados en los sistemas institucionales.

El instrumento de recolección de datos consistirá en una ficha de recolección de datos (Case Report Form, CRF) diseñada específicamente para el estudio.

Esta ficha incluirá las siguientes variables:

- Datos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia).
- Características clínicas (fecha de inicio de síntomas, forma de inicio, tiempo al diagnóstico, manifestaciones clínicas).
- Hallazgos de estudios complementarios (electromiografía, pruebas de función respiratoria, neuroimágenes, laboratorio).
- Tratamiento recibido (Riluzol, ventilación no invasiva, gastrostomía, traqueostomía, rehabilitación).
- Variables de seguimiento y desenlaces (hospitalizaciones, fecha de última evaluación, estado vital, fecha de fallecimiento o última visita).

La ficha será sometida a revisión por especialistas en neurología y metodología de la investigación para asegurar su validez de contenido.

Los datos serán obtenidos de las siguientes fuentes:

- Historia clínica electrónica institucional.
- Informes de electromiografía.
- Informes de pruebas de función respiratoria.
- Informes de resonancia magnética y otros estudios complementarios.
- Certificados de defunción, cuando se encuentren disponibles.
- Registro institucional de consultas externas y hospitalización.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

El estudio se realizará en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo, Arequipa, Perú, establecimiento de alta complejidad perteneciente a EsSalud y centro de referencia para la macroregión sur del país.

El estudio comprenderá a los pacientes atendidos durante el período 2022-2026. La recolección de información se realizará durante el periodo comprendido entre septiembre y diciembre del 2026.

La unidad de estudio estará constituida por cada paciente con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica atendido en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo que cumpla con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo.

La población estará conformada por todos los pacientes diagnosticados con ELA atendidos en el Servicio de Neurología durante el período de estudio.

En caso de que el número de pacientes sea reducido, se realizará un muestreo censal, incluyendo la totalidad de los casos elegibles.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética en Investigación y de las autoridades del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, se solicitará el acceso a las historias clínicas y a los registros institucionales correspondientes a los pacientes con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica.

Posteriormente, se identificarán los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. La información será recolectada mediante la revisión sistemática de las historias clínicas utilizando la ficha de recolección de datos previamente diseñada.

Los datos serán ingresados en una base de datos electrónica elaborada en Microsoft Excel y posteriormente exportados al software estadístico (SPSS, Stata o R) para su análisis. Antes del análisis se realizará un proceso de depuración, codificación y verificación de la consistencia de la información para minimizar errores de digitación y garantizar la calidad de los datos.

Finalmente, se efectuará el análisis estadístico descriptivo e inferencial de acuerdo con el plan de análisis previamente establecido, manteniendo en todo momento la confidencialidad de la información mediante la asignación de códigos numéricos a cada participante y el resguardo seguro de la base de datos.



CAPÍTULO III: CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades/ tiempo	Setiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Recolección de datos	X	X	X	X	X	X	X	X								
2. Estructuración de resultados									X	X	X	X				
3. Informe final													X	X	X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cauchi RJ, Tosolini AP. ALS: a field in motion. *Sci Rep.* 29 de diciembre de 2025;15(1):44791, s41598-025-33163-8. doi:10.1038/s41598-025-33163-8
2. Ryan M, Heverin M, McLaughlin RL, Hardiman O. Lifetime Risk and Heritability of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 de noviembre de 2019;76(11):1367. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2044
3. Nijs M, Van Damme P. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* octubre de 2024;37(5):560-9. doi:10.1097/WCO.0000000000001294
4. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 3 de abril de 2017;18(3-4):153-74. doi:10.1080/21678421.2016.1267768
5. Van Den Berg LH, Rothstein JD, Shaw PJ, Babu S, Benatar M, Buccelli RC, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of antisense oligonucleotide BIIB078 in adults with C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, double blinded, placebo-controlled, multiple ascending dose study. *Lancet Neurol.* septiembre de 2024;23(9):901-12. doi:10.1016/S1474-4422(24)00216-3
6. Källstig E, McCabe BD, Schneider BL. The Links between ALS and NF-κB. *Int J Mol Sci.* 8 de abril de 2021;22(8):3875. doi:10.3390/ijms22083875
7. Pamphlett R, Parkin Kullmann J. Early life events may be the first steps on the multistep path to amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 18 de noviembre de 2024;14(1):28497. doi:10.1038/s41598-024-78240-6
8. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol.* noviembre de 2014;13(11):1108-13. doi:10.1016/S1474-4422(14)70219-4
9. Yang T, Pang D, Huang J, Xiao Y, Li C, Wei Q, et al. Association between sleep and ALS-FTSD: A Prospective Cohort Study based on 396,918 UK biobank participants. *Transl Psychiatry.* 4 de abril de 2025;15(1):123. doi:10.1038/s41398-025-03328-0
10. D'Amico E, Grosso G, Nieves JW, Zanghì A, Factor-Litvak P, Mitsumoto H. Metabolic Abnormalities, Dietary Risk Factors and Nutritional Management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients.* 30 de junio de 2021;13(7):2273. doi:10.3390/nu13072273
11. Gupta D, Vagha S, Dhingra H, Shirsath H. Advances in Understanding and Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Cureus.* 12 de noviembre de 2023. doi:10.7759/cureus.48691
12. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* octubre de 2020;27(10):1918-29. doi:10.1111/ene.14393
13. Temp AGM, Tarakdjian GN, Kasper E, Machts J, Kaufmann J, Vielhaber S, et al. The role of cognitive and brain reserve in the clinical presentation and progression of

amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 20 de junio de 2025;15(1):20232. doi:10.1038/s41598-025-97509-y

14. Vucic S, de Carvalho M, Bashford J, Alix JJP. Contribution of neurophysiology to the diagnosis and monitoring of ALS. *Int Rev Neurobiol.* 2024;176:87-118. doi:10.1016/bs.irm.2024.04.001. Epub 2024 Apr 27. PMID: 38802184.
15. Turner MR. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol.* junio de 2022;22(3):176-8. doi:10.1136/practneurol-2021-003256
16. Hannaford A, Pavey N, Van Den Bos M, Geevasinga N, Menon P, Shefner JM, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS. *Ann Neurol.* mayo de 2021;89(5):979-86. doi:10.1002/ana.26045
17. Shen D, Yang X, Wang Y, He D, Sun X, Cai Z, et al. The Gold Coast criteria increases the diagnostic sensitivity for amyotrophic lateral sclerosis in a Chinese population. *Transl Neurodegener.* diciembre de 2021;10(1):28. doi:10.1186/s40035-021-00253-2
18. Jewett G, Khayambashi S, Frost GS, Beland B, Lee A, Hodgkinson V, et al. Gold Coast criteria expand clinical trial eligibility in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* octubre de 2022;66(4):397-403. doi:10.1002/mus.27660
19. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* mayo de 2022;21(5):480-93. doi:10.1016/S1474-4422(21)00465-8
20. Wang Z, Huang J, Yun D. Current and emerging therapeutic strategies for amyotrophic lateral sclerosis: from pharmacological approaches to gene and stem cell therapies. *Front Neurol.* 22 de enero de 2026;17:1729302. doi:10.3389/fneur.2026.1729302