

Esclerosis lateral amiotrófica. Contribución de la Neurología Mexicana de 1998 a 2014

Amyotrophic Lateral Sclerosis. Mexican Neurology Contributions from 1998 to 2014

* Martínez Héctor R, * Parada-Garza Juan Didier, ** Meza María Elena, ** González-Garza María Teresa, *** Moreno-Cuevas Jorge E***

* Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hospital Zambrano Hellion, TEC Salud.
Profesor del Servicio de Neurología, Hospital Universitario UANL.

** Servicio de Neurología Hospital San José TEC Salud, Monterrey, N.L.

*** Terapia Celular, CITES, Escuela Nacional de Medicina, TEC Salud, Monterrey, N.L.

RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por deterioro clínico rápido y muerte selectiva de las neuronas motoras en corteza cerebral, tallo cerebral y médula espinal. Con el propósito de conocer el aporte de la neurología mexicana al estudio de la ELA, efectuamos revisión de publicaciones de los últimos 15 años realizadas en instituciones mexicanas en relación con la ELA. Se efectuó revisión sistemática en PubMed de publicaciones de médicos mexicanos sobre ELA en español e inglés de 1998 a agosto del 2014. Se obtuvieron 19 publicaciones acerca de ELA incluyendo serie de casos, reporte de casos, métodos diagnósticos, investigaciones en modelos experimentales y terapia celular. Sólo una publicación describió datos epidemiológicos de ELA en mexicanos que llenaron los criterios de El Escorial. La edad de presentación fue de 47.5 años, predominando en hombres (1.8: 1) con 12 meses de intervalo entre el inicio y el diagnóstico. La sobrevida fue mayor a la descrita en otras poblaciones. La prevalencia estimada en México es de 5,000 a 7,000 pacientes. Concluimos que la ELA es de difícil diagnóstico y mortal a corto plazo. Sólo tenemos escasos datos epidemiológicos en nuestro país. No existe tratamiento eficaz. Consideramos que en México es urgente la creación de una asociación que se dedique al apoyo a pacientes, a recaudar fondos privados y gubernamentales para investigación y el desarrollo de métodos de tratamiento, igualmente es necesario la creación del registro nacional de ELA.

Palabras clave: PubMed, publicaciones, neurología, revisión sistemática.

ABSTRACT

The Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by rapid deterioration and the selective death of motor neurons in the cerebral cortex, brainstem and spinal cord. In this paper we performed a literature review of the Mexican contributions during the last 15 years in relation to ALS. We have performed a systematic review through PubMed about publications of Mexican Researcher about ALS in English. There are 19 publications about ALS performed by Mexican researchers including case reports, series, experimental models, diagnostic methods and cellular therapy. One of them described epidemiological data in Mexican ALS patients that fulfilled El Escorial criteria to definite ALS. The age of onset was 47.5 years predominantly in men (1.8:1) with an interval of 12 months from onset to diagnosis. The survival was longer than described in other countries. In Mexico an estimated prevalence is between 5,000 to 7,000 ALS patients. In conclusion, the ALS diagnosis is challenging and death occurs in short term after onset. Few epidemiological are described in México; there is no effective treatment for this disorder. In México is imperative to create a national ALS registry and an association dedicated to support ALS patient, obtain economical funds from private sources and government to increase research in ALS

Key words: PubMed, publications, neurology, systematic review.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por un deterioro clínico rápido y muerte selectiva de las neuronas motoras (NM) en la corteza cerebral, tallo cerebral y médula

espinal.¹⁻³ La etiología de este trastorno es desconocida, se considera esporádico en 90 a 95% de los casos y con tendencia familiar en 5%.² Mutaciones en varios genes se han asociado a casos de ELA familiar incluyendo el SOD1, C9orf72, TARDBP, entre otros. La ELA al inicio se manifiesta clínicamente en forma muy variable. Los rasgos clínicos se

Correspondencia: Dr. Héctor R. Martínez FACP, PhD
Director. Instituto de Neurología y Neurocirugía TEC Salud. Tel.: 88880676.
Correo electrónico: drhectormtz@yahoo.com dr.hectormartinez@tecsalud.mex

Artículo recibido: Septiembre 08, 2014.
Artículo aceptado: Septiembre 25, 2014.

atribuyen a la combinación de signos y síntomas neurológicos por disfunción de la neurona motora superior (NMS) y de la neurona motora inferior (NMI).^{1,3,4} Los fenotipos motores en la ELA son altamente heterogéneos que se definen por

1. La región corporal donde inicia.
2. La combinación variada de afección en la NMS y NMI.
3. La velocidad en la progresión clínica.³

Para el diagnóstico clínico de esta enfermedad neurodegenerativa, se requiere contar con evidencia de manifestaciones clínicas de disfunción de la NMS y NMI, además de la progresión y propagación de los signos de lesión al sistema motor.

El diagnóstico de la ELA se basa en datos de afección de la NMS y NMI siguiendo los criterios establecidos por El Escorial, los cuales fueron desarrollados en 1994 por la Federación Mundial De Neurología con propósitos de investigación y para ensayos clínicos.⁵⁻¹¹ Estas guías fueron revisadas posteriormente en reconocimiento de la importancia de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de esta entidad clínica y fueron descritas como criterios de Airlie House en 1998.¹¹⁻¹³ El rol de los estudios neurofisiológicos para la categorización diagnóstica fueron evaluados y se agregó un set subsidiario de indicadores –los criterios de Awaji-Shima– los cuales fueron introducidos en el 2008, el uso de estos criterios mejoró la sensibilidad diagnóstica, sin incrementar las tasas de falsos positivos.¹²

Los signos clínicos de lesión a la NMI se caracterizan por debilidad, atrofia muscular, hiporreflexia y fasciculaciones, los cuales se confirman por anomalías en la electromiografía (ondas agudas positivas, potenciales de fasciculación y fibrilación por lo menos en tres sectores anatómicos). Los signos de lesión de la NMS solamente se identifican mediante la evaluación neurológica, sin embargo, recientemente se ha descrito la posibilidad de confirmar estos signos y cuantificar la afección de la NMS a través de los potenciales motores evaluados mediante la estimulación magnética transcraneal.⁹ Además se ha descrito en años recientes que el tracto piramidal o vía corticoespinal originado en la NMS en la franja motora frontal, puede evaluarse en forma objetiva a través de la tractografía por resonancia magnética de cerebro (IRM) (*Figuras 1 y 2*) y en forma más sensible y no dependiente del operador, midiendo la fracción de anisotropía (FA) del tracto piramidal utilizando IRM con imágenes de tensores de difusión (DTI)⁹ (*Figura 3*). Se ha descrito que un decremento de la FA en el tracto piramidal sugiere afección de la NMS y, por lo anterior, confirmar el daño de la NMS en sujetos con ELA (*Figura 3*) adicionalmente, el análisis de la FA mediante IRM-DTI puede utilizarse para monitorizar la progresión de la ELA al igual que las modificaciones provocadas por medicamentos o tratamientos en ensayos clínicos en pacientes con ELA.⁹

Hasta el momento actual no existe ningún tratamiento eficaz contra la ELA. El único medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el manejo de esta entidad clínica es el Riluzol. Sin embargo, esta sustancia ade-

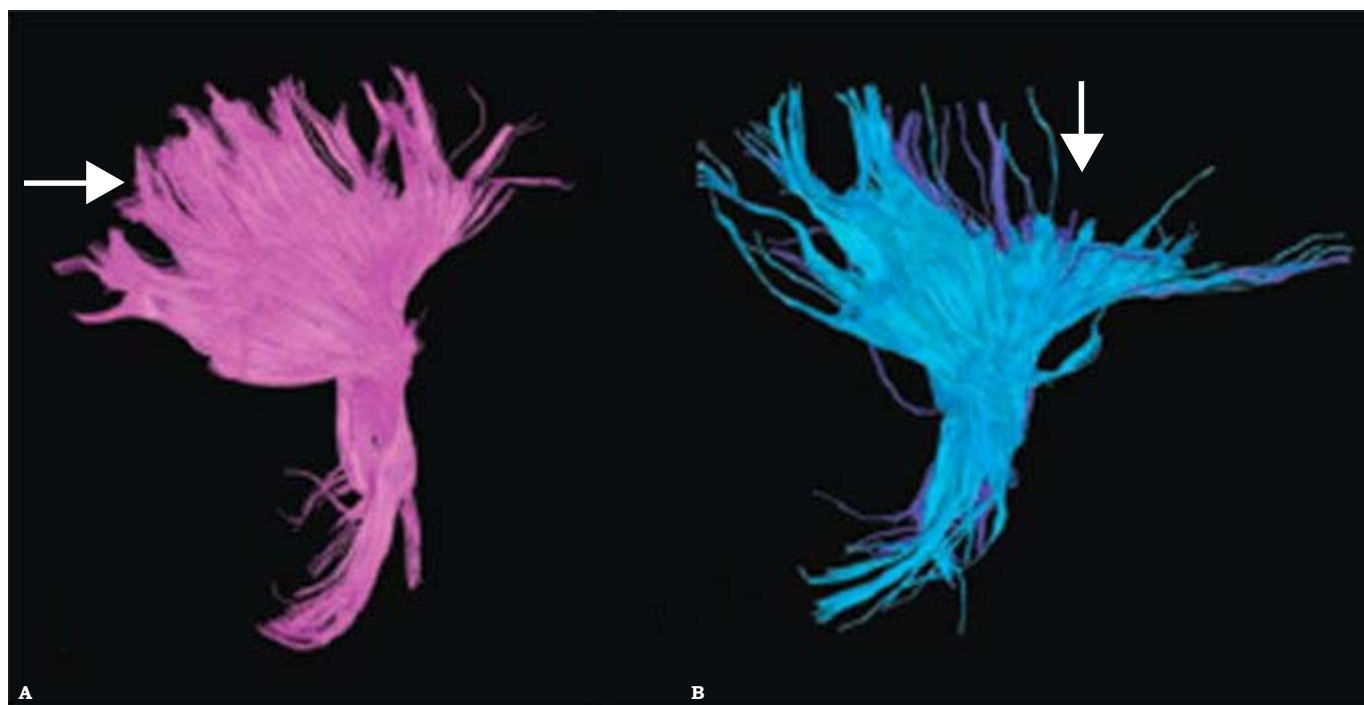


Figura 1. Tractografía por IRM de cerebro mostrando el tracto piramidal de un sujeto normal (**A**) (flecha) comparada contra paciente con ELA (**B**). En ELA se observa la pérdida significativa de fibras del tracto piramidal (cabeza de flecha). Reproducida con permiso del autor.³

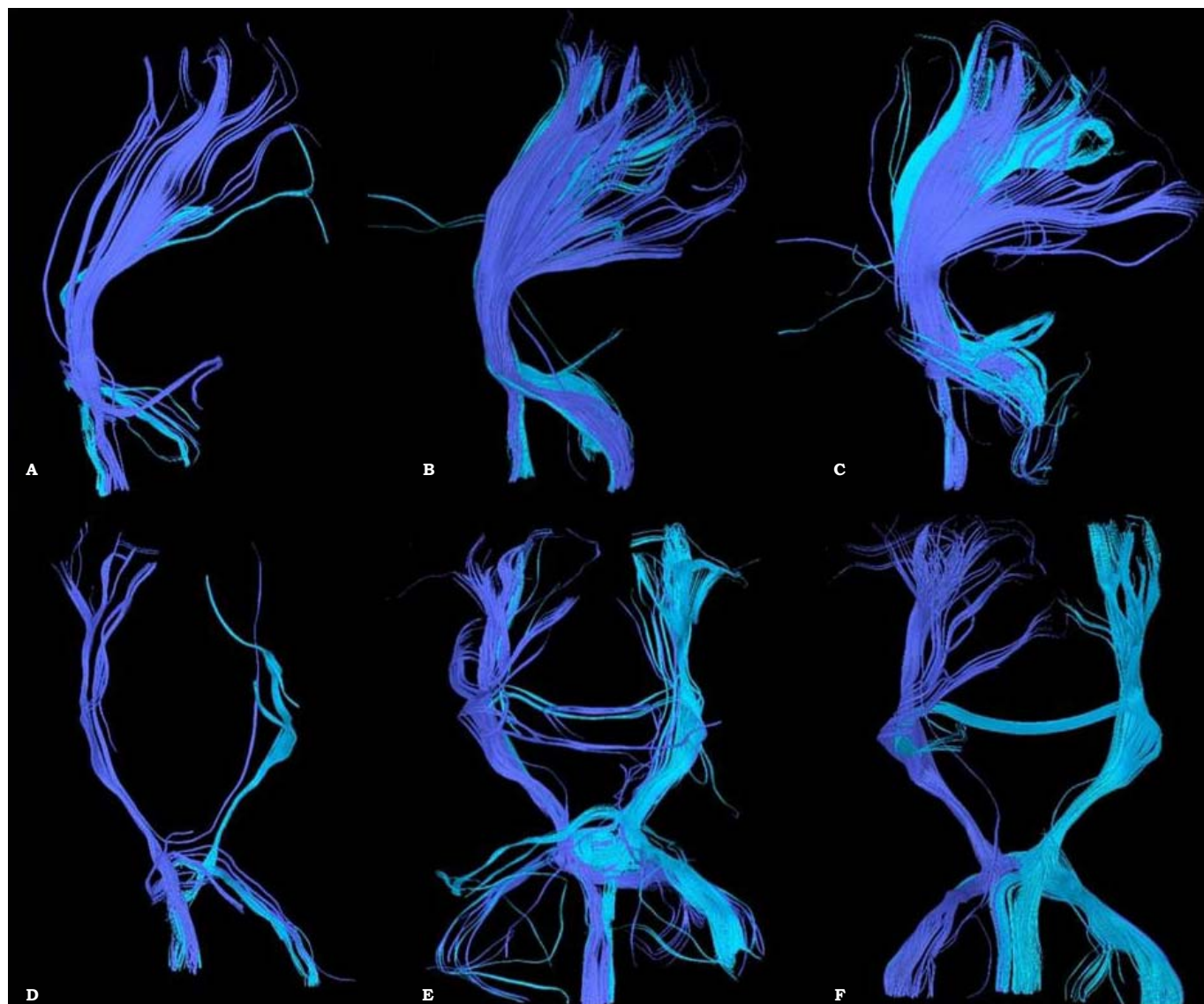


Figura 2. Tractografía por IRM con tensores de difusión (DTI) en sujeto con ELA sometido a terapia celular. Vista lateral de tractografía al tiempo 0 (**A**); seis meses después (**B**) y 12 meses después del trasplante (**C**). Vista coronal del mismo sujeto; tiempo 0 (**D**); seis meses (**E**) y 12 meses (**F**) después del trasplante celular en región frontal motora.

más de su alto costo, sólo disminuye discretamente la progresión de la enfermedad.^{1,3,4} Se ha descrito que utilizarlo durante 18 meses prolonga la supervivencia solamente tres meses.³ En la última década se han publicado estrategias terapéuticas novedosas dirigidas a reemplazar o reparar las neuronas dañadas mediante el uso de factores de crecimiento neuronal, estimulación de la médula ósea con filgrastim y terapia celular.^{1,3} El tratamiento con células madre se ha considerado como método alternativo en el abordaje terapéutico de enfermedades neurodegenerativas incluyendo a la ELA. El trasplante autólogo de células madre es una estrategia potencial de manejo en esta entidad clínica que se basa no sólo en el

reemplazo celular, sino también en la modificación del medio ambiente extracelular de las motoneuronas, además de efectos tróficos y de neuroprotección.^{1,3} El propósito del presente reporte es presentar la revisión de la literatura de publicaciones provenientes de investigaciones realizadas en nuestro país en relación con la ELA, incluyendo estudios de investigación en modelos experimentales, epidemiología, reporte de casos, serie de casos, métodos de diagnóstico y modalidades de tratamiento.

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos PUBMED y MEDLINE, en un periodo comprendido entre enero de 1998 a agosto de 2014, en dicha revisión se encontra-

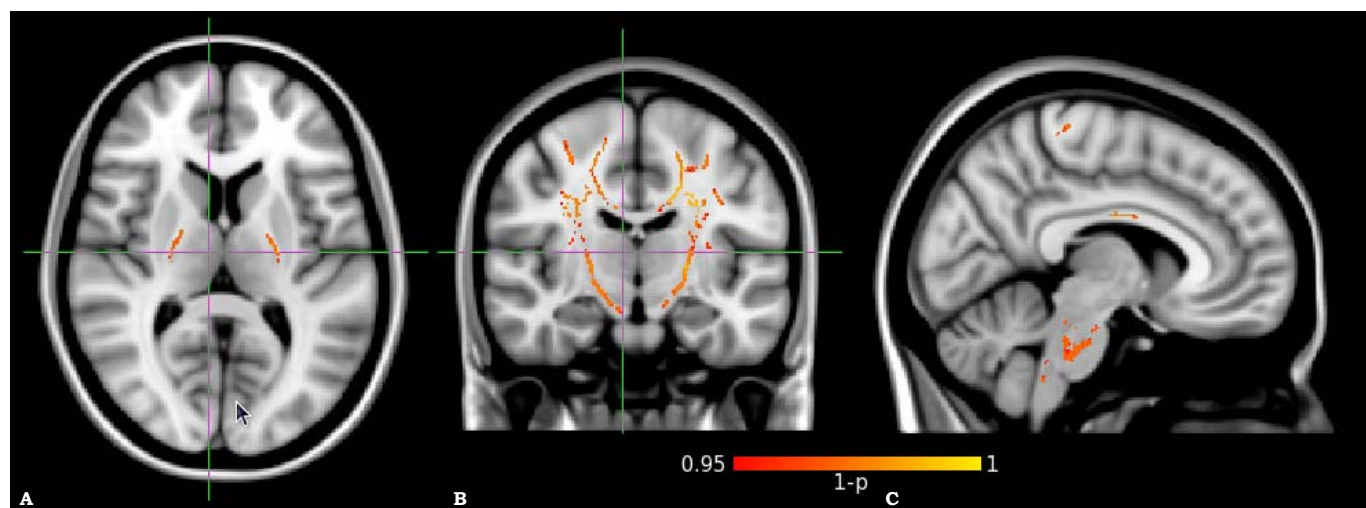


Figura 3. IRM-DTI en 11 sujetos con ELA definida vs. 8 controles. La FA es menor en sujetos con ELA (puntos naranja) comparado contra sujetos control ($p < 0.05$, corregida). Vista axial (A), coronal (B) y sagital (C).⁹

Tabla 1. Aportaciones mexicanas a la ELA.

Año	Autor	Revista	Tipo de artículo
1998	Otero-Siliceo E.	Dev Med Child Neurol	Serie de Casos
2000	Arriada N.	Arch Neurociences	Contribución Original
2004	González-Díaz N	Rev Med Inst Mex Seguro Soc	Contribución Original
2008	Martínez HR.	Rev Mex Neuroci	Reporte de Caso
2008	Martínez H	Arch Neuroci (Mex)	Contribución Original
2009	Tovar-Y-Romo	Molecular Degeneration	Revisión
2009	Larraguibel O.	Rev Mex Neuroci	Editorial
2009	Martínez HR	Cytherapy	Contribución Original
2010	Martínez HR	Rev Mex Neuroci	Reporte de Caso
2011	Martínez HR	Amyotrophic. Lateral Sclerosis	Contribución Original
2012	Martínez HR	Cell Transplantation	Contribución Original
2012	Jaime-Pérez JC	Medicina Universitaria	Revisión
2013	Lazo R	Front Cell Neurosci	Revisión
2013	González-Garza MT	Stem Cells Translational Medicine	Contribución Original
2014	Martínez HR	Cytherapy	Contribución Original
2014	Tapia R	Front Cell Neurosci	Revisión
2014	Tovar-Y-Romo	Front Cell Neurosci	Revisión

ron un total de 15 artículos en revistas mexicanas y extranjeras referentes a investigación clínica y básica de ELA. Se buscaron en primera instancia artículos relacionados con ELA, que hayan sido realizadas en instituciones mexicanas. Se encontraron seis artículos, en segunda instancia se buscaron posibles autores mexicanos con publicaciones en revistas extranjeras y se encontraron nueve artículos. En total se encontraron 15 publicaciones de investigadores mexicanos en los últimos 15 años (Tabla 1).

EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO¹⁻¹⁹

La ELA de acuerdo con los criterios clínicos se subdivide en ELA posible, probable y definida de acuerdo con los criterios de El Escorial.¹⁻⁹ Existen diferentes tipos de presentación incluyendo ELA Esporádica (95% de los casos) ELA Familiar (5%) ELA

Juvenil y ELA del Pacífico Occidental. Basado en encuesta de población con 12,187 personas identificadas con ELA definida publicada en julio 2014, se ha establecido que la prevalencia estimada es de 3.9 casos de ELA por 100 mil habitantes en la población general de los Estados Unidos.²⁰ En este estudio la ELA fue más prevalente en hombres que en mujeres, afectando más a hombres blancos, no hispanos y con edad fluctuando entre 60 y 69 años. Esta estimación de prevalencia resultó comparable con los datos descritos en Europa. Sin embargo, la frecuencia de esta entidad no fue establecida debido a que los registros de la encuesta no encuestó la fecha cuando se estableció el diagnóstico.²⁰ No obstante lo anterior, se ha descrito que 5,600 personas son diagnosticadas con ELA anualmente en los Estados Unidos.²⁰ En ELA familiar se han descrito mutaciones en varios genes tales como el SOD1, C9ORF72, SETX, TARBP, ALS2, FUS, ANG y VAPB.

Tabla 2. Datos demográficos de pacientes con ELA en otros países.²

País	Incidencia hombres:mujeres	Edad de inicio (años)	Tiempo de supervivencia
2007 Escocia	2.68:2.11*	65.2, M 67.2, F	27.6 meses+
2007 Irlanda	2.4:1.7*	66.0	16.4 meses++
2009 Cuba	1.1:1	NR	NR
2008 Uruguay	2.0:1	58.7, Media 65-74, M 55-64, F	NR
1976 Israel	1.9:1	55.4, M 52.4, F	57.6 meses, M** 67.2 meses, F**
1999 Polonia	1.57:1	53.2 (51-60)	30.8 meses (NE)
1983 Norte de Suecia	1.1:1	60-64, M 70-74, F	32 meses+
2008 Italia	1.6:1	65-69, Combinada NR	28 meses+
2010 México	1.8:1	47.5, Combinada	68.6 meses+ 57.8 meses++

NR: No Reportada. **NE:** No Especificada. *Incidencia pico de acuerdo con el género. **Media estimada desde el inicio de acuerdo con el artículo. +Desde el inicio. ++Desde el diagnóstico.

Tabla 3. Porcentaje del PIB para investigación y desarrollo 2009 al 2012 (Cifras del Banco Mundial).²¹

Año/País	2009	2010	2011	2012
México	0.43	0.46	0.43	NR
Portugal	1.64	1.59	1.52	1.50
Suecia	3.62	3.39	3.39	3.41
EUA	2.82	2.74	2.76	2.79
Israel	4.17	3.47	3.47	3.93
Francia	2.27	2.24	2.25	2.26
Alemania	2.82	2.80	2.89	2.92

NR: No Reportado.

Estudios epidemiológicos de la ELA basados en población son muy escasos en Latinoamérica. Un estudio efectuado en el Caribe describe la mortalidad de la ELA en una población étnicamente mixta de sujetos cubanos.² Otro estudio de Sudamérica describe la frecuencia y prevalencia de la ELA en Uruguay.² Estos estudios incluyen poblaciones mixtas, de diferentes orígenes étnicos, lo cual no corresponde estrictamente con lo que ocurre en la ELA en nuestro país o en países de Latinoamérica. Contamos hasta la actualidad solamente con una publicación que describe los datos demográficos, fenotipos motores y sobrevida de la ELA en 61 de 85 pacientes mexicanos que llenaron los criterios de El Escorial para establecer el diagnóstico de ELA Definida.² De acuerdo con este estudio se concluye que la edad de presentación de la ELA en pacientes mexicanos es de 47.5 años, menor que la descrita en estudios europeos o norteamericanos (60-65 años) predomina en hombre (1.8: 1) con un intervalo promedio entre el inicio clínico y el diagnóstico de ELA de 12 meses.² Este intervalo no es diferente al que se describe en otras poblaciones (*Tabla 2*). ELA con inicio espinal fue más frecuente en pacientes mexicanos (66%) y el fenotipo de afección de NMS fue predominante (53%), la sobrevida observada en pacientes mexicanos es similar a la descrita en Israel y mayor a la descrita en otras poblaciones (*Tabla 3*). En

este reporte se describe que solamente 3.3% de los casos de ELA en sujetos de nuestro país se clasificaron como ELA familiar.² Con la información descrita podemos estimar que en México tenemos una prevalencia de 5,000 a 7,000 pacientes con ELA al momento actual.

PUBLICACIONES EN MÉXICO¹⁻¹⁹

De acuerdo con la revisión de la literatura mundial en revistas medicas indexadas y no indexadas en los últimos 15 años en nuestro país se han efectuado 19 publicaciones relacionadas con la ELA.^{1-19,22} Éstas incluyen tres reportes de casos,^{7,13,18} dos artículos de revisión de ELA,^{6,19} tres publicaciones que describen métodos de diagnóstico,^{9,13,19} cuatro artículos describen modelos experimentales en ELA incluyendo estudios moleculares, celulares y en relación con factores tróficos involucrados en la ELA¹⁵⁻¹⁸ cultivos de células madre de pacientes con ELA transformadas a pre neuronas⁵ y cuatro artículos relacionados con terapia celular en pacientes con ELA incluyendo uno actualmente en revisión.^{1,3,4,10} En relación con el reporte de casos, en 1998 se describieron cuatro casos con ELA familiar juvenil y prolongada sobrevida.¹⁴ En el 2008 se describió un paciente con ELA y neurocisticercosis en la franja motora cortical⁷ y en el 2010 se reportó un caso de

amiotrofia monomérica (enfermedad de Hirayama), condición clínica que se considera dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con ELA.⁸ Otro caso de reporte⁴ describe a mujer embarazada que desarrolló ELA y se estabilizó la evolución clínica mediante terapia celular. Finalmente, existen dos publicaciones que se enfocan a la epidemiología, una de ellas es un estudio de población donde se describe la posible asociación ELA con toxicidad al plomo.¹² El otro estudio epidemiológico describe datos demográficos, fenotipos motores y sobrevida de la ELA en 85 pacientes mexicanos, del cual consideramos el único estudio hasta la actualidad efectuado en relación con las características clínicas de la ELA en México.² En la mencionada publicación se describe el origen de los sujetos con ELA provenientes de diferentes estados de la República Mexicana (*Figura 4*).

ASOCIACIONES DE ELA

La ELA ha sido una enfermedad neurológica olvidada por las autoridades gubernamentales y de salud no solamente en nuestro país, sino también en países desarrollados. Ha sido de gran interés en Norteamérica desde que el famoso beisbolista Lou-Gehrig se retiró en el estadio de beisbol de New York en pleno apogeo de su carrera debido a que iniciaba con síntomas de ELA a los 37 años, falleciendo tres años después a causa de esta enfermedad (1941). Igualmente ha sido de gran interés para la población de Norteamérica y de Europa en las últimas tres décadas debido a la frecuente solicitud de autorización legal para el suicidio asistido de pacientes con ELA ante los jurados de los EUA. A partir de entonces, en EUA empezaron a formarse asociaciones donde los pacientes y su familiar podían encontrar información acerca de la ELA. Entre ellas se cuentan hasta la actualidad: ALS Association of America (ALSA), National ALS Foundation Inc., ALS-Hope Foundation, Muscular Dystrophy Association Inc., Les Turner ALS Foundation, ALS World Wide además de en-

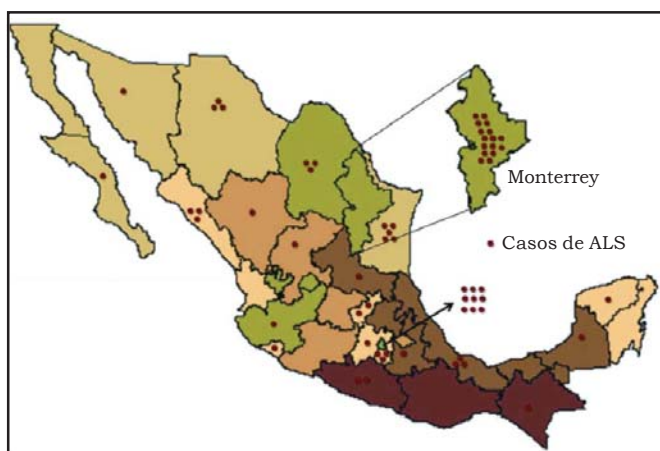


Figura 4. Origen de 61 mexicanos con ELA evaluados en Monterrey, N.L., 61 de 85 sujetos evaluados llenaron los criterios de El Escorial para ELA Definida (Reproducida con permiso del autor).²

tidades dedicadas a la investigación en este trastorno tales como Forbes Norris ALS Research Center, Project ALS y North East ALS (NEALS). En nuestro país solamente se cuenta con la asociación FYADENMAC (Familiares y Amigos de Enfermos de la Neurona Motora, A.C.) que se describe en su página WEB como no lucrativa dedicada a la investigación y promoción de oportunidades para pacientes con ELA al igual que otros trastornos del sistema motor, sin embargo, no encontramos en la literatura investigaciones provenientes de apoyos proporcionados por esta asociación. La FYADENMAC se describe que inicio sus funciones desde 1982. Existen, además, instituciones que se dedican aunque en forma muy discreta a la investigación clínica de la ELA tanto en Monterrey, N.L. como en la Ciudad de México, D.F. y en todavía menor frecuencia existen instituciones dedicadas a la investigación básica con modelos experimentales de ELA y cultivos de tejido de acuerdo con nuestra revisión de la literatura.

APOYO A LA INVESTIGACIÓN

La investigación básica y clínica en nuestro país encaminada a la ELA es francamente alarmante por su escases. Esta enfermedad neurodegenerativa aunque es devastadora y afecta al sujeto en la vida adulta en etapa productiva, debido a su aparente poca frecuencia y por no considerarse un problema de salud, no es atendida ni apoyada por las instituciones académicas, ni gubernamentales incluyendo al Sector Salud. Nuestro país destina en forma constante para la investigación y desarrollo 0.43% del producto interno bruto (PIB)²¹ que contrasta con otros países que destinan un mayor porcentaje del PIB, el cual alcanza de 525 a 788 veces mayor el apoyo a las investigaciones en algunos países comparado con lo que se destina en México (*Tabla 3, Figura 5*). Además de contar con significativo apoyo económico que proviene del PIB para promover la investigación, Alemania, Japón y Estados Unidos cuentan adicionalmente con la cultura de donación. El gobierno de EUA, a través del presidente Obama, en el 2011 solicitó 147,696 millones de dólares para apoyo a la investigación. La cultura de la donación y el apoyo económico para investigaciones proveniente del PIB en estos países incrementa los recursos económicos de asociaciones e instituciones dedicadas a luchar contra la ELA. En los dos últimos meses (julio y agosto, 2014) estas asociaciones en los EUA han recibido importantes donativos como acaba de ocurrir con la diseminación del Reto del Balde de Agua Helada iniciado por un joven con ELA de la ciudad de Boston, Massachusetts, y que en menos de un mes ha logrado coleccionar más de 100 millones de dólares en donativos.^{23,24}

CONCLUSIÓN

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa de difícil diagnóstico y mortal a corto plazo. El daño a la NMI se establece clínicamente y por estudios neurofisiológicos. La lesión de la NMS se identifica por evaluación neurológica y se confirma mediante la evaluación de los potenciales motores en la

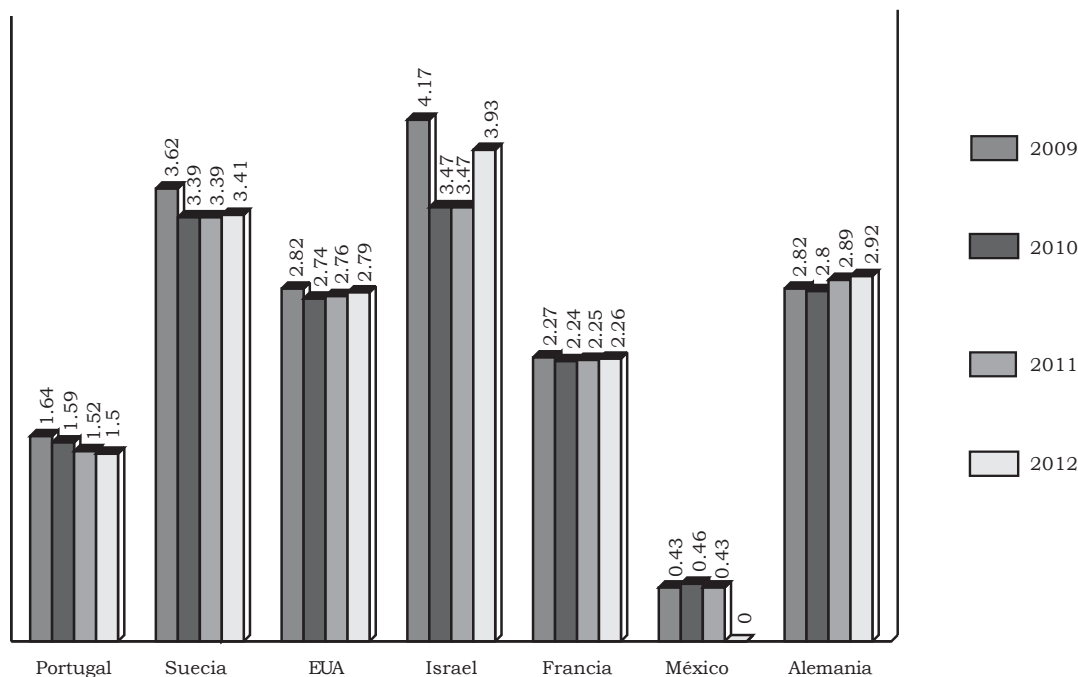


Figura 5. Porcentaje del Producto Interno Bruto (PIB) que se dedica a investigación y desarrollo en diferentes países incluyendo México. Cifras obtenidas del Banco Mundial.²¹

estimulación magnética transcraneal. La medición de la FA del tracto piramidal mediante IRM, puede ser útil en evaluar el daño en la NMS. No se cuenta con tratamiento eficaz y la mortalidad ocurre en promedio 29.6 meses a partir del diagnóstico. Actualmente contamos con algunos datos epidemiológicos de la ELA en nuestro país. Urge la creación de una asociación civil que se dedique al apoyo a pacientes, a recaudar fondos privados y gubernamentales para la investigación y desarrollar métodos de tratamiento, además de iniciar el registro nacional de ELA.

REFERENCIAS

- Martinez HR, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro E, Gutierrez-Jimenez E, Segura JJ. Stem-cell transplantation into the frontal motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cytotherapy* 2009; 11: 26-34.
- Martinez HR, Molina-Lopez JF, Cantu-Martinez L, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, et al. Survival and clinical features in hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic. Lateral Sclerosis* 2011; 12:199-205.
- Martinez HR, Molina-Lopez JF, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro E, et al. Stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis patients. Methodological approach, safety and feasibility. *Cell Transplantation* 2012; 21: 1907-2012.
- Martínez HR, Salazar-Marioni S, Escamilla-Ocañas CE, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE. Amyotrophic lateral sclerosis in pregnancy: clinical out come during the post-partum period after stem cell transplantation into the frontal motor cortex. *Cytotherapy* 2014; 16: 402-5.
- Gonzalez-Garza MT, Martínez HR, Caro-Osorio E, Differentiation of CD 133+ Stem Cells Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients into Preneuron Cells. *Stem Cells Translational Medicine* 2013; 2 (2): 129-35.
- Jaime-Pérez JC, Olguin-Ramírez LA, Martínez HR, Gómez-Almaguer D. Celulas Madre y otras perspectivas terapéuticas en la esclerosis lateral amiotrófica. *Medicina Universitaria* 2012; 14 (54): 30-6.
- Martínez HR, Caro-Osorio E, Gil-Valadez A, Moreno-Cuevas JE, Gonzalez-Garza MT, et al. Esclerosis Lateral Amiotrófica y Neurocisticercosis. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(3): 240-2.
- Martínez HR, Caro-Osorio E, Gutierrez-Jimenez E, Moreno-Cuevas JE, Gonzalez-Garza MT. Amiotrofia Monomiélica. *Rev Mex Neuroci* 2008; 9(1): 70-3.
- Martínez HR, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro-Osorio E, Gil-Valadez A, et al. MR-Fractional anisotropy in the pyramidal tract after stem cell transplantation in ALS patients. Sent for publication 2014.
- Gomez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Olguin-Ramírez LA, G.Sarquis RA, Garza-Villarreal E, et al. Intrathecal delivery of autologous bone marrow stem cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Preliminary report. Sent for publication 2014.
- Brooks BR. El Escorial world federation of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on motor neuron diseases/amyotrophic lateral sclerosis of the world federation of neurology research group on neuromuscular diseases and the El Escoria «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124: 96-107.
- Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, Van Damme P. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *Ann Neurol* 2011; 70: 79-83.

13. Traynor B, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57(8): 1171-6.
14. Arriada N, Ríos C, Otero-Siliceo E, Corona-Vazquez T. ALS in a secluded region in Mexico possibly related to lead toxicity. *Arch Neurociencias* 2000; 5(1) 2-5.
15. Gonzalez-Díaz N, Barrios-Escobar E, Escamilla-Chavez C, Escobar-Rodriguez DA. Potenciales evocados multimodales en pacientes con Esclerosis lateral Amiotrófica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2004; 42(6): 477-86.
16. Otero-Siliceo E, Arriada-Mendicoa N, Balderrama J. Juvenile familial amyotrophic lateral sclerosis: four cases with long survival. *Developmental Medicine and Child. Neurology* 1998; 40: 425-8.
17. Tovar-y-Romo L, Santa-Cruz L, Tapia R. Experimental models for the study of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Degeneration* 2009; 4: 31.
18. Tapia R. Cellular and molecular mechanisms of motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis: a perspective. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 1-3.
19. Lazo R, Ramírez U, Tovar-y-Romo L, Tapia R. Histone deacetylases and their role in motor neuron degeneration. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 1-7.
20. Tovar-y-Romo L, Ramírez U, Lazo R, Tapia R. Trophic factors as modulators of motor neuron physiology and survival: implications for ALS therapy. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 1-7.
21. Martínez H, Fernández M, Burgos J. Estudios neurofisiológicos para la detección del daño en la neurona motora superior e inferior en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Arch Neuroci (Mex)* 2008; 13: 145-54.
22. Larraguibel O. Esclerosis lateral amiotrófica y medicina narrativa. *Rev Mex Neuroci* 2009; 10: 255-8.
23. Horton K, Metha P, Antao VC. Quantifying a Nonnotifiable Disease in the United States. The National Amyotrophic Lateral Sclerosis Registry Model. *JAMA* Published online July 24, 2014; doi: 10.1001/jama.2014.9799
24. The World Bank. IBRD-IDA, data.worldbank.org. Research and Development Expenditure (%of GDP), 2013.