

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

*Tesis para optar por el grado de Licenciatura en  
Medicina y Cirugía*

**CARGA DE LA ENFERMEDAD Y  
MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE  
NEURONA MOTORA EN CENTROAMERICA  
DE 1990 AL 2017.**

**Sustentante:**

**Emmanuel Andres Ni Najera**

**Tutor:**

**Dr. Jorge Mauricio Fallas Rojas**

**Mayo, 2020**

# TABLA DE CONTENIDOS

<b>TABLA DE CONTENIDOS</b> .....	<b>II</b>
<b>INDICE DE GRAFICOS</b> .....	<b>V</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>IX</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>X</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XII</b>
<b>CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>14</b>
1.1.1 Antecedentes del problema .....	14
1.1.2 Delimitación del problema.....	18
1.1.3 Justificación .....	18
<b>1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>21</b>
1.3.1 Objetivo General.....	21
1.3.2 Objetivos Específicos.....	21
<b>1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES</b> .....	<b>22</b>
1.4.1 Alcances de la investigación .....	22
1.4.2 Limitaciones de la investigación.....	22
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1 BASES TEÓRICAS DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>2.2 MARCO CONCEPTUAL</b> .....	<b>25</b>
2.2.1 Carga de la Enfermedad.....	25
2.2.2 Proveedores de la atención de salud en Centroamérica .....	27
2.2.3 Patologías de Neurona Motora.....	30
2.2.4 Atrofia Muscular Espinal .....	30
2.2.5 Atrofia Muscular Progresiva.....	35
2.2.6 Esclerosis Lateral Amiotrófica.....	37
2.2.7 Esclerosis Lateral Primaria .....	43
2.2.8 Paraplejía Espástica Hereditaria.....	46
2.2.9 Parálisis Pseudobulbar .....	49

2.2.10	Otras Entidades .....	49
<b>2.3</b>	<b>CONTEXTO TEORICO .....</b>	<b>51</b>
2.3.1	Carga de la Enfermedad por enfermedad de neurona motora.....	51
	Definición .....	51
2.3.2	Mortalidad por enfermedad de neurona motora.....	51
	Definición .....	51
2.3.3	Relación de la Carga y la Mortalidad por Enfermedad de Neurona Motora.....	52
	<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO .....</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>54</b>
<b>3.2</b>	<b>TIPO DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>54</b>
<b>3.3</b>	<b>UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>54</b>
3.3.1	Población.....	54
3.3.2	Muestra .....	54
3.3.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	54
<b>3.4</b>	<b>INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS.....</b>	<b>55</b>
<b>3.5</b>	<b>DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>55</b>
<b>3.6</b>	<b>OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>56</b>
<b>3.7</b>	<b>PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS .....</b>	<b>60</b>
<b>3.8</b>	<b>ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS.....</b>	<b>61</b>
<b>3.9</b>	<b>ANALISIS DE DATOS .....</b>	<b>61</b>
	Mortalidad:.....	61
	Años de vida perdidos por muerte prematura: .....	61
	Años de vida vividos con discapacidad: .....	62
	Años de vida ajustados por discapacidad:.....	62
<b>3.10</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>62</b>
	<b>CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
	<b>CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>96</b>
<b>5.1</b>	<b>DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>97</b>
	<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>113</b>
<b>6.1</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>114</b>
<b>6.2</b>	<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>117</b>
	<b>GLOSARIO Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>119</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>121</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>129</b>
	<b>DECLARACION JURADA .....</b>	<b>130</b>
	<b>CARTA DE APROBACION DEL TUTOR.....</b>	<b>131</b>

**CARTA DE APROBACION DEL LECTOR ..... 132**

## INDICE DE GRAFICOS

Gráfico N.º 1 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017. ....	64
Gráfico N.º 2 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017.....	65
Gráfico N.º 3 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.....	66
Gráfico N.º 4 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.....	67
Gráfico N.º 5 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017. ....	68
Gráfico N.º 6 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017.....	69
Gráfico N.º 7 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017. ....	70
Gráfico N.º 8 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.....	71
Gráfico N.º 9 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017.....	72
Gráfico N.º 10 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017. ....	73

<b>Gráfico N.º 11 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.....</b>	<b>74</b>
<b>Gráfico N.º 12 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.....</b>	<b>75</b>
<b>Gráfico N.º 13 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017.....</b>	<b>76</b>
<b>Gráfico N.º 14 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017.....</b>	<b>77</b>
<b>Gráfico N.º 15 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017.....</b>	<b>78</b>
<b>Gráfico N.º 16. Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.....</b>	<b>79</b>
<b>Gráfico N.º 17 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017.....</b>	<b>80</b>
<b>Gráfico N.º 18 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017.....</b>	<b>81</b>
<b>Gráfico N.º 19 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.....</b>	<b>82</b>
<b>Gráfico N.º 20 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.....</b>	<b>83</b>
<b>Gráfico N.º 21 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017.....</b>	<b>84</b>

<b>Gráfico N.º 22 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017. ....</b>	<b>85</b>
<b>Gráfico N.º 23 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017. ....</b>	<b>86</b>
<b>Gráfico N.º 24 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017. ....</b>	<b>87</b>
<b>Gráfico N.º 25 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017. ....</b>	<b>88</b>
<b>Gráfico N.º 26 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017. ....</b>	<b>89</b>
<b>Gráfico N.º 27 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017. ....</b>	<b>90</b>
<b>Gráfico N.º 28 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017. ....</b>	<b>91</b>
<b>Gráfico N.º 29 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017. ....</b>	<b>92</b>
<b>Gráfico N.º 30 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017. ....</b>	<b>93</b>
<b>Gráfico N.º 31 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017. ....</b>	<b>94</b>
<b>Gráfico N.º 32 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017. ....</b>	<b>95</b>

<b>Gráfico N.º 33 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U. de 1990 al 2017.....</b>	<b>98</b>
<b>Gráfico N.º 34 Tasa estandarizada de incidencia por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.....</b>	<b>100</b>
<b>Gráfico N.º 35 Tasa estandarizada de AVP por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U, de 1990 al 2017.....</b>	<b>103</b>
<b>Gráfico N.º 36 Tasa estandarizada de AVD por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.....</b>	<b>105</b>
<b>Gráfico N.º 37 Tasa estandarizada de prevalencia por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.....</b>	<b>108</b>
<b>Gráfico N.º 38 Tasa estandarizada de AVAD por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.....</b>	<b>109</b>

## **DEDICATORIA**

Dedico esta investigación a mi madre, María Elena, a mis tías Angelica y Gema, a mi tío Jorge, y a mis tíos Leo, Carlos y Dimas. Por supuesto también agradezco a Dios por darme las fuerzas para continuar con los esfuerzos en mis estudios, sin los cuales no habría podido llegar hasta esta meta.

También dedico esta investigación a esas personas que padezcan de enfermedades de neurona motora, con el fin de poder aportar, aunque sea, una breve contribución en el entendimiento de sus enfermedades.

## **AGRADECIMIENTO**

Le agradezco a mi madre, María Elena, por siempre darme su consejo, amor y paciencia durante toda mi trayectoria, a mis tías Angelica y Gema por apoyarme desde inicios de mi carrera en cada forma posible con un fervor inimaginable siempre dándome su cariño, a mi tío Jorge que siempre permanece a mi lado apoyándome y brindándome su consejo, y por supuesto también agradezco a Dios por darme las fuerzas para continuar con los esfuerzos en mis estudios.

Le agradezco además a los amigos que gane durante la carrera, que siempre han sido fuente de apoyo ante las adversidades tanto académicas como de la vida.

Además, le agradezco al Dr. Jorge Fallas por las enseñanzas no solo académicas que sembró en mí como profesor, sino también por su enorme paciencia, apoyo y tutela para el desarrollo de esta investigación.

## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades de neurona motora, grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas de sombrío pronóstico, con diversos genotipos y entidades que ha llevado a la necesidad de realizar ensayos clínicos con mayor agilidad con la esperanza de una cura, así como la necesidad de investigaciones como la presente debido a la falta de investigaciones de esta naturaleza disponibles para Centroamérica. **Objetivo General:** Determinar la Carga de la Enfermedad por enfermedad y la Mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017. **Metodología:** Se creó una base de datos a partir de datos extraídos del Instituto de Métricas de Salud de su estudio "Global Burden of Disease" que contenía métricas para cada país de Centroamérica y cada año desde 1990 a 2017, estas métricas incluyen las tasas en edad estandarizada para ambos géneros, masculino y femenino de la mortalidad, AVP, AVD y DALY. **Resultados:** En todos los indicadores registrados en este estudio se mostró que Costa Rica tuvo las tasas más altas, siendo la Mortalidad, AVD, AVP, AVAD, con tasas estandarizadas por edad de ambos sexos de 0.97, 0.57, 25.36 y 25.93 respectivamente para 2017, seguido de Belice. **Discusión:** Todos los países reportaron aumentos en sus tasas para los diferentes indicadores excepto Nicaragua al incrementar solo sus AVD, mientras que Costa Rica registró las tasas y patrones de crecimiento mayores durante todo el estudio para todos los indicadores de salud asociados a carga de enfermedad, posiblemente debido a características distintas de este país. **Conclusión:** La mayor diferencia en cifras y patrones reportados en Costa Rica podrían ser por un mayor gasto público en salud de salud, mejor gestión y una población con mayor riesgo genético. **Palabras Clave:** Enfermedad de neurona motora, Carga de la Enfermedad, Centroamérica

## ABSTRACT

**Introduction:** Motor neuron diseases, heterogenous group of neurodegenerative diseases of belligerent prognosis, with of a myriad of genotypes and diverse entities, have created the need for a more efficient manner to convey clinical trials in hopes of a cure, as well the necessity for research such as the one presented in this thesis, due to the lack of investigations of this nature being available for Central America. **General Objective:** To determine the Burden of Disease and Mortality in Central America during the period of 1990 and 2017. **Methodology:** A database was created from data extracted from the Institute of Health Metrics from their study "Global Burden of Disease" which contained metrics for each individual country from Central America and each year from 1990 to 2017, these metrics were the rates in standardized age for both genders, male and female for the rate of Mortality, YLLs, YLDs, DALYs. **Results:** In all indicators revised in this study it was shown that Costa Rica had the highest rates, being the Mortality, YLDs, YLLs, DALYs, with age standardized rates from both sexes of 0.97, 0.57, 25.36 and 25.93 respectively for 2017, followed by Belize. **Discussion:** All countries reported an increase in their rates for the different indicators analyzed in this study, except for Nicaragua where only an increase in YLD, while Costa Rica registered the highest rates and growth patterns during the time frame of this study for all the health indicators associated with burden of disease, possibly due to the characteristics of this country differing from neighboring nations. **Conclusions:** The higher differences in rates and growth reported in Costa Rica possibly due to the higher health expenditure, better management and having population with a higher genetic risk.

**Key words:** Motor neuron disease, Burden of Disease, Central America.

## **CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1.1 Antecedentes del problema**

A nivel mundial se estimaron en el 2016 un total de 34325 muertes asociadas a las enfermedades de neurona motora, con una tasa de mortalidad de 0.48, agregado a una carga de la enfermedad representada por 962 090 años de vida ajustados por discapacidad y una tasa de AVAD de 12.75 por cada 100 000 habitantes, cifras que van en aumento, con la esclerosis lateral amiotrófica como la entidad patológica más frecuente a nivel mundial y con un pronóstico difícil en el cual fallecen el 50% de pacientes a los 20 meses desde el diagnóstico; siendo las regiones más afectadas al igual que en tasa de mortalidad, Australasia, Norte América y Europa Occidental<sup>1,2</sup>.

A nivel internacional gran variedad de medidas se han tomado para amortiguar los efectos de la patología de enfermedad de neurona motora. En los países más afectados por patología de neurona motora, especialmente de la región de Europa Occidental como el Reino Unido por medio de su sistema de la NHS ha logrado en conjunto a diversas instituciones y universidades, crear redes para la investigación, atención, guías de manejo y educación de los cuidadores y pacientes para afrontar las diversas patologías de neurona motora<sup>3-5</sup>.

Se han tomado medidas acorde a como la creación del “TREAT-NMD Coordination Centre” que fue fundado en enero del 2007 como una infraestructura conjunta para mejorar el manejo integral de los pacientes con enfermedades de neurona motora, que inicialmente querían enfocar sus esfuerzos a la región europea, pero que logro expandirse a nivel global<sup>3</sup>.

Lo que ha diferenciado a esta organización involucra el hecho de que se le ha encargado por varias organizaciones europeas con el fin de disminuir la fragmentación en la investigación que dificulta la investigación traslacional para las terapias en patologías de neurona motora<sup>6</sup>.

Esto se ha logrado al unir los esfuerzos conjuntos de expertos de diferentes centros de investigación en Europa y el mundo con el fin de acelerar la aplicación clínica de tratamientos para enfermedades de neurona motora<sup>6</sup>.

La red de investigadores con la que inicio esta organización se originó con la Universidad de Newcastle en Inglaterra quien ayudo a su fundación, EuroBioBank Network quien recolecta muestras de ADN para análisis con el fin de crear una base de datos de enfermedades poco frecuentes, el “NHS Specialised Commissioning Group” quien se encarga a dar apoyo a pacientes con patologías infrecuentes, entre otros entes internacionales que trabajan en conjunto con la red<sup>6,7</sup>.

Actualmente los esfuerzos de la organización, radica en la incursión en la creación de protocolos y de buscar unificar la capacitación de los profesionales involucrados en la atención, además del personal necesario para generar los ensayos clínicos. Otra labor de la que se encargan es de la distribución, producción. toxicología y todo resultado clínico relevante acerca de las terapias en desarrollo<sup>6</sup>.

También se toma en consideración mejoras para la interpretación de las pruebas con modelos animales, pruebas diagnósticas moleculares y la priorización de los candidatos idóneos a tratamientos acorde a un panel de expertos que analiza a pacientes que están incluidos en un registro de pacientes a nivel mundial, que ayuda a facilitar el consentimiento y acelerar la investigación clínica para realizar los ensayos clínicos con el fin de brindar más velozmente mejor

acceso a mejores estándares diagnósticos y en su atención, así también eliminando la falta de disponibilidad de pacientes y sus características<sup>6</sup>.

Sin embargo, no solo investigadores, clínicos y pacientes se interesan en apoyar la lucha contra la patología de neurona motora, sino también la población general. El mundo se unió en el 2014 transformando una broma en la que las personas se retaban entre sí para lanzarse a sí mismos un balde de agua con hielo, en una manera para recaudar fondos hacia la investigación de terapias para la enfermedad de neurona motora<sup>8</sup>.

Fue gracias a un paciente de esclerosis lateral amiotrófica y exentrenador de baseball de la Universidad de Boston, Pete Frates, que por medio de sus contactos logro convertir esta broma en una forma de incentivar las donaciones a múltiples institutos y asociaciones a nivel mundial que desarrollan tratamientos para la patología de neurona motora<sup>8</sup>.

Esta moda consiguió que todas las caridades asociadas a patología de neurona motora vieran un incremento en sus fondos gracias a las donaciones de filántropos y público general que se solidarizaron, reportando recaudaciones de 220 000 000 de dólares mundialmente. Además no solo se consiguió un incremento en los fondos de caridad, sino una mejora en el conocimiento de la población a nivel mundial sobre estas patologías, al incrementarse el número de visita a sitios de información y búsquedas en internet en general<sup>8,9</sup>.

Otras modalidades en las que se ha apoyado a pacientes con enfermedades de neurona motora en países como E.E.U.U e Inglaterra, ha sido la implementación de grupos de apoyo, blogs por parte de pacientes y además se ha tomado de inspiración a figuras importantes que han sido afectados por la diversidad de enfermedades del grupo, sino que la comunidad ha avanzado a tener una infraestructura de foros de internet para así permitir un mejor acompañamiento de forma remota

con otros pacientes que puedan compartir sus experiencias y formas relaciones con otros que sufran de estos padecimientos<sup>10</sup>.

Actualmente no solo se ha dado énfasis a mejorar las terapias y las vías en las que están pueden ser administradas a los pacientes, sino en su bienestar mental y en cómo mejorar la atención que estos pacientes reciben para mejorar su calidad de vida<sup>11,12</sup>.

En Costa Rica el enfoque ha sido dado a la Esclerosis Lateral Amiotrófica, esto debido a ser la más frecuente en la población costarricense, contando con una asociación que opera como organización sin fines de lucro y al énfasis al diagnóstico oportuno de la enfermedad<sup>13,14</sup>. Además se refiere que una de las problemáticas del país es en cuanto al diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica, el cual tiene un atraso de hasta 9 años según datos del 2015<sup>15</sup>. Actualmente en el país los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica reciben tratamiento por parte de los hospitales del sistema de salud de forma regional además de terapias por el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos<sup>16</sup>.

### **1.1.2 Delimitación del problema**

Población costarricense y centroamericana que padeció de enfermedades de neurona motora en el periodo 1990 al 2017 en Costa Rica y Centroamérica.

### **1.1.3 Justificación**

Los estudios iniciales de las enfermedades de neurona motora han cambiado drásticamente desde sus primeros hallazgos en el siglo 19, aun dando desafío en entender su fisiopatología.

El conjunto de enfermedades de neurona motora se conforma por una basta cantidad de patologías de origen genético que poseen gran cantidad de variables entre sí, inclusive dificultando el manejo específico de cada paciente en caso de que su mutación en particular sea desconocida con respecto a pacientes previos.

Esto hace que estas patologías sean de gran relevancia no tanto por su difícil manejo, que además sea dicho, en su mayoría tiene un pronóstico bastante reservado, sino que instan a un mayor interés por conocer no solo cuales son las nuevas pautas para su manejo, sino el comportamiento que tienen estas patologías en la población y el grado de afectación en la sociedad.

Además estas patologías instan a una carga no solo a nuestro sistema de salud, sino también a una carga emocional para quienes deben afrontar en primera línea estas patologías, y por supuesto causa gran afectación emocional hacia los pacientes, lo que motiva a que esta investigación consiga proporcionar no solo una mejor comprensión de este grupo de patologías por interés personal, sino para brindar un mejor panorama de la situación en Costa Rica y la región centroamericana en comparación a países con mayores ingresos, para además encontrar puntos clave en los que nuestro sistema de salud pueda enfocarse en el manejo que reciben estos pacientes. También tomando en consideración que estas patologías aun nos provocan gran amenaza debido a su reservado

pronostico y el hecho de que los indicadores asociados a ellas no solo aumentan cada año mundialmente, sino también en Costa Rica siendo el país más afectado de la región.

## **1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar la carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar la mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017 según edad estandarizada y sexo.
- Establecer los años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017, según edad estandarizada y sexo.
- Establecer los Años de Vida Vividos con Discapacidad (AVD) por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017 según edad estandarizada y sexo.
- Comparar los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017 según edad estandarizada y sexo.

## **1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1.4.1 Alcances de la investigación**

Se estima el impacto de las enfermedades de neurona motora además de lograr comprender el panorama epidemiológico de estas patologías en una región que no cuenta con estudios de esta índole.

### **1.4.2 Limitaciones de la investigación**

Estudios insuficientes y escasos acerca de los diversos factores relacionados al tema en estudio en Centroamérica, encontrándose solo investigaciones elaboradas en el exterior de difícil acceso o de un enfoque distinto al requerido para sustentar esta investigación, además de nula respuesta por parte de entes públicos centroamericanos que laboran en pro de la calidad de vida y enfoque clínico de las enfermedades de neurona motora.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

## **2.1 BASES TEÓRICAS DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Estas patologías provocan síndromes de neurona motora inferior y superior de distinta velocidad de progresión pero que todas comparten un pronóstico desfavorable, inclusive reportándose en la entidad más frecuente de las enfermedades de neurona motora, el fallecimiento del 50% de pacientes a los 3 años a partir de su diagnóstico, asociado además de gran discapacidad, que a pesar de múltiples pruebas clínicas y tratamientos novedosos, no poseen un tratamiento que revierta los efectos fisiopatológicos en su totalidad de este conjunto de enfermedades<sup>2,17</sup>.

Esto provoca que mejorar los indicadores en base a la patología de neurona motora se convierta en un gran desafío debido a su constante incremento en los distintos indicadores. Se evidencia un aumento en la tasa de mortalidad del 18.4% al comparar datos del 2007 al 2017, además de un aumento en la tasa de años de vida ajustados por discapacidad al comparar datos del 2007 al 2017 del 12% a nivel mundial<sup>1</sup>.

## 2.2 MARCO CONCEPTUAL

### 2.2.1 Carga de la Enfermedad

El estudio de la epidemiología, palabra derivada del griego “*epi*” o sobre, “*demos*” o población, y “*logos*” o estudio; se ha transformado en su definición desde las descripciones hipocráticas, definiéndose actualmente como el estudio de la distribución y determinantes de la frecuencia de enfermedad en poblaciones humanas, y su aplicación en el control de problemas de salud, refiriéndose a enfermedad como entidades patológicas, lesiones, discapacidad y muerte. Varios autores han aportado al desarrollo de las distintas áreas de investigación de la epidemiología, dándose el auge de la epidemiología en el siglo XVII d. C, debido a brotes de la plaga posterior a la Peste Negra, reclutándose la ayuda de la Iglesia de Inglaterra para hacer vigilancia de las muertes debido a la peste por medio de un boletín estadístico semanal conocido como el “London Bills of Mortality”<sup>18,19</sup>.

Siguiendo el auge de la epidemiología del siglo XVII d. C, en 1662 John Graunt, un comerciante, publico por medio de la Royal Society, un libro basado en el análisis de datos de 50 años del “London Bills of Mortality”, que valoraba su relación de las muertes con la población de Londres, y que demostró que el análisis de las muertes a nivel poblacional le permitía observar una cantidad predecible y constante de muertes, a las que se les sobreagregaba las ocasionadas por brotes de la peste, e inclusive determino diferencias en la causa de muerte según región geográfica<sup>19</sup>.

En la actualidad se analiza a la mortalidad en tasas basadas en distintas proporciones según población y enfermedad en estudio, tomándose los datos de certificados de defunción internacionalmente establecidos, información que puede verse afectada debido a cambios en la definición de una enfermedad, codificación y la calidad de la información reportada<sup>20</sup>.

La mortalidad, indicador basado en el número de muertes por una enfermedad en específico en un periodo de tiempo determinado dividido entre la población de un sitio geográfico en un momento determinado, es no solo un índice de severidad para la salud pública y clínica, sino un indicador para factores de riesgo y una referencia de la incidencia si se trata de una patología con alta tasa de letalidad y una supervivencia corta. Sin embargo, el estudio de la mortalidad no es suficiente para determinar el impacto de una enfermedad, creándose el estudio de "Global Burden of Disease" con una nueva métrica, el AVAD, que engloba la mortalidad, discapacidad y factores de riesgo debido a una patología en las distintas regiones del mundo <sup>20,21</sup>.

El primer estudio de GBD se encomendó en 1992 para ser publicado por el Banco Mundial en 1993. Su estudio fue realizado por Alan López, miembro de la OMS, Chris Murray de la Universidad de Harvard y 100 colaboradores internacionales. Los resultados de este estudio presentaron un nuevo énfasis a enfermedades mentales, neurológicas y a la prevención de lesiones debido a ser patologías de esta índole, las mayores causas de pérdida de años de vida saludable, equivalente de los AVAD<sup>20,22,23</sup>.

Los AVAD miden las brechas de salud, la diferencia entre el estado actual de salud y la situación ideal de esperanza de vida y salud, combinando el tiempo vivido con discapacidad y el tiempo perdido por muerte prematura, por medio de los años de vida vividos con discapacidad, los cuales están determinados por la prevalencia y peso de la discapacidad, sumado a los años de vida perdidos por muerte prematura cuyos factores incluyen al número de muertes y el estándar de la esperanza de vida a la que una persona fallece, la que se establece de manera estandarizada a nivel internacional. La invención de los AVAD ha facilitado los análisis científicos y políticos en la importancia comparativa de las problemáticas de salud, llevando a una mejora en la toma de decisiones por entes encargados de la salud al conocer mejor las prioridades sanitarias<sup>23-25</sup>.

Hasta la actualidad, el GBD ha contado con alrededor de 5500 investigadores, ofreciendo actualizaciones anuales a partir del 2016<sup>26</sup>.

### **2.2.2 Proveedores de la atención de salud en Centroamérica**

Los sistemas de salud del área han mostrado mejoría en los indicadores de salud asociados a la carga de la enfermedad según datos del estudio de "Global Burden of Disease 2010"<sup>27</sup>.

Los sistemas de salud en Centroamérica varían entre si tanto como en calidad de atención como en la forma en la que se financia y funcionan en cada país prestan servicio y también de manera operativa. Honduras, por ejemplo, consta de un sistema con un sector tanto público como privado, en el cual 2 instituciones principales se encargan de prestar el servicio de atención asistencial, las Secretarías de Salud, que tienen la función dual de servir como el ente rector del sistema de salud y de ser proveedor de los servicios, de segundo tenemos al Instituto Hondureño de Seguridad Social. Se reporta que solo 60% está asegurada y hace uso regular de los servicios dados por la Secretarías de Salud, y que solo un 18% de la población está afiliada al sistema de seguros laborales, menos del 50% de la población asalariada. Financiándose por medio del Tesoro Nacional principalmente; se reporta en Honduras un gasto publico dirigido a salud del 2.9% del PIB para el 2019<sup>28,29</sup>.

Otros países como Belice, que gasta 6.1% de su PIB en salud según datos del 2016, ha tenido un énfasis en mejorar la atención del primer y segundo nivel, y en el fortalecimiento de su sistema de salud administrado por el "MoH" o Ministerio de Salud. Además se destaca por ser unos de los primeros países en implementar un sistema de información con una red digital para el control de expedientes de sus pacientes desde el 2004<sup>30-33</sup>.

Naciones como Guatemala, país que gasta 6.1% de su PIB en salud según cifras del 2016, cuenta con un sector público que cubre al 70% de la población por medio del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, seguido del Instituto Guatemalteco del Seguro Social que cubre alrededor del 18% de la población con empleo formal, además de la SANIDAD Militar que cubre al 0.5%. Se estima además que 12% de la población recurre al sector privado<sup>34,35</sup>.

Mientras que en Nicaragua el servicio de atención es dado por el MINSAL o Ministerio de Salud, que es el encargado de proveer acceso a los servicios de salud. El régimen contributivo gubernamental es controlado por el Instituto Nicaragüense de Seguridad Social, mientras que el sector privado se afilia por el régimen de voluntariado. Mientras el régimen no contributivo está a cargo del MINSAL; Nicaragua aún está en proceso de mejorar su sistema de atención a nivel primario. Se registra para el 2016 que Nicaragua presenta un gasto del PIB en salud del 8.8% y una cobertura un 7.7% de la población total por el Instituto de Nicaragüense de Seguridad Social, 4% afiliado al sector privado, y 60% por el MINSAL<sup>36-38</sup>.

En Panamá la salud está a cargo de la Caja del Seguro Social o CSS, que cubren a toda su población, con una cobertura del 85%. Estos entes a pesar de encargarse de la salud tienen énfasis en la atención terciaria. El sistema ha resultado en inequidad debido al acceso para pacientes e zonas rurales, aborígenes, adolescentes y personas con discapacidad; se reporta un gasto del 7.24% del PIB en salud para el 2016<sup>39,40</sup>.

El sistema sanitario del Salvador posee un sector público y privado, conformándose por el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, que se encarga de proveer asistencia a los trabajadores formales, y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social que se encarga de la asistencia sanitaria de la población sin seguro social, además de ser el ente rector del sector público de salud, siendo estas 2 entidades las que cubren a la mayoría de los salvadoreños. Contando además con el Instituto

Salvadoreño de Rehabilitación a los Inválidos se encarga de la rehabilitación a personas con discapacidades, la Sanidad Militar que ampara a las fuerzas armadas y el Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial que cubre a docentes y sus familias. El sector privado está conformado por varios entes que venden sus servicios al sector público, y también por ONG. Se dice que la cobertura de salud tanto por servicios privados y públicos en el país es del 24% del total de su población, reportando un gasto del 7.7% de su PIB en el sector salud<sup>41-43</sup>.

En Costa Rica, los servicios de salud constan de un sector privado, publico y mixto; siendo el sector público se representa por la CCSS o Caja Costarricense del Seguro Social, quien se encarga de brindar la atención asistencial como tal. El Ministerio de Salud actúa como un ente rector para el sistema, además de a sus instituciones los Centros Infantiles de Nutrición y Alimentación, Centros de Educación y Nutrición y el Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia. El Instituto Nacional de Seguros trabaja en conjunto del sector privado y público<sup>44</sup>.

Según datos del 2013, la cobertura en la población por parte de la Caja del Seguro Social fue de entre el 85 al 95%, dándose su financiamiento se da por medio de sus contribuyentes, lo que limita su capacidad de atención universal, invirtiéndose un 7.8% del PIB en salud en el 2016 <sup>45,46</sup>.

Este país cuenta con un el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, entidad que, desde su independencia del Hospital Calderón Guardia en 1999, se ha convertido en un centro de referencia exclusivo para pacientes de ELA, contando un equipo multidisciplinario su atención<sup>16,47</sup>.

Costa Rica también se destaca la lucha por Don Víctor Hugo Núñez Torres, exdiputado, quien en con junto a otros pacientes fundo la Asociación de Personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica

"Lic. Víctor Hugo Núñez Torres" o APELA, acrónimo que utiliza aun como una organización sin fines de lucro. Víctor Núñez falleció en el 2004, sin embargo, su legado aún permanece<sup>48-50</sup>.

### **2.2.3 Patologías de Neurona Motora**

Se estima una incidencia de 2 a 3 por cada 100 000 habitantes para estas patologías, constan de un grupo de entidades clínicas hereditarias caracterizadas por síntomas neurodegenerativos de variable pronóstico y etiología que se caracterizan por la presentación clínica de sintomatología de síndromes de neurona motora inferior, en conjunto o ausencia de un cuadro de síndrome de neurona motora inferior, según sea la patología que se sospeche<sup>51</sup>.

Estas patologías se clasifican según el CIE-11 como enfermedades pertenecientes al grupo de enfermedades del sistema nervioso, englobando a los códigos 8B60, 8B61, 8B62, 8B6Y y 8B6Z; haciendo referencia respectivamente a los diagnósticos de: "enfermedad de neurona motora", "atrofia muscular espinal", "atrofia muscular progresiva posterior a polio", "otras enfermedades de neurona motora inespecíficas o trastornos relacionados" y "enfermedades inespecíficas de neurona motora y trastornos asociados". El diagnóstico 8B60 incluye a las patologías que se estudian en esta investigación<sup>52,53</sup>.

### **2.2.4 Atrofia Muscular Espinal**

Patología descrita por primera vez por el neurólogo austriaco Guido Werdnig en 1891 en 2 hermanos menores con debilidad muscular proximal con subsecuente pérdida del tono muscular y de movimientos voluntarios. Al fallecer uno de estos hermanos, realizó una biopsia de la médula espinal y gastrocnemios del niño, encontrando en la médula espinal alteraciones en los tractos laterales, funículo anterior y en neuronas del cuerno anterior; mientras en los gastrocnemios, acúmulos de tejido adiposo entre las fibras musculares. El neurólogo Johann Hoffman en la

siguiente década denominó la patología atrofia muscular espinal luego de documentar 7 casos con los mismos hallazgos histológicos de Werdnig.<sup>54</sup>

En la actualidad se conoce a la atrofia muscular espinal como una patología heterogénea de origen genético, que afecta los núcleos de la base y sistema motor a nivel de las astas anteriores de la medula espinal provocando sintomatología de enfermedad de neurona motora inferior mayoritariamente, existiendo variantes que provocan sintomatología de enfermedad de neurona motora superior<sup>55-57</sup>.

La forma autosómica recesiva es la enfermedad de neurona motora más común población pediátrica, con una incidencia de 1 en 10 000 nacimientos<sup>58</sup>.

Clásicamente se reconoce a esta entidad como una patología ocasionada en un 95% de casos por una disrupción del gen SMN1 debido a una conversión, deleción o mutación que lleva a una reducción severa de los niveles de proteína SMN1<sup>55,58</sup>.

Otro gen implicado es el SM2, un gen parálogo casi idéntico al SMN1 que proviene de un evento de duplicación evolutiva que logra la síntesis de una pequeña cantidad de proteína SMN con el fin de prevenir una letal pérdida total de esta proteína<sup>58</sup>.

La proteína SMN o proteína de supervivencia neuronal motora se distribuyen irregularmente en el sistema nervioso central, predominando en neuronas motoras inferiores de medula espinal y tallo cerebral, dentro de estructuras llamadas “gemas”. Las gemas interactúan con los cuerpos de Cajal para catalizar las interacciones entre otras proteínas, mediando la síntesis de ribonucleoproteínas pequeñas, esenciales para el “empalme” genético del pre-ARN mensajero<sup>54,59</sup>.

Debido a la mayor incidencia de casos relacionados a los genes del grupo SMN, se utiliza una clasificación de 4 subtipos basada en características clínicas, aunque existen otros genes

implicados que están presentes en menos del 5% de pacientes, como el LMNA, UBE1, GARS, y SETX, que sintetizan proteínas asociadas a vías metabólicas de los genes SMN<sup>54,60</sup>.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la deficiencia de la proteína SMN en las neuronas provoca esta clínica, pero se sabe que esta disminuida en estos pacientes. La AME ocurre debido a un patrón hereditario autosómico recesivo principalmente, aunque existen variantes de herencia autosómico dominante, ligado al X y esporádico<sup>58</sup>.

La clasificación basada en hallazgo de alteraciones del gen SMN1 se enumera según metas máximas del desarrollo motor que el paciente logra alcanzar, factor que influye en el pronóstico, siendo menos favorable en las formas más tempranas. Los subtipos comparten el predominio de debilidad en miembros inferiores, con variabilidad en el compromiso ventilatorio; e incluyen al tipo 0, forma neonatal o congénita; tipo 1 que se presenta antes de los 6 meses de vida; tipo 2 o Enfermedad de Werdnig-Hoffman que ocurre entre los 6 a 18 meses de edad; tipo 3 conocida como Enfermedad de Kugelberg-Welander que ocurre después los 18 meses, categorizándose en subtipo IIIa si el inicio de síntomas fue den entre los 18 meses a los 3 años de vida; y IIIb si los síntomas se presentan después de los 3 años de vida; y tipo 4 o del adulto<sup>56,58</sup>.

La forma más frecuente es la AME de tipo 1, también conocida por el epónimo de Enfermedad de Werdnig y Hoffman. Ocurre en 4 a 10 nacimientos vivos por cada 1 000 000 según la región geográfica, con síntomas que inician los primeros 6 meses de vida, siendo infantes hipotónicos con debilidad simétrica generalizada o proximal que afecta miembros inferiores, incapaces para sentarse tomando una postura similar a una rana al estar en posición supina. Presentan músculos intercostales con función diafragmática conservada, provocando un patrón respiratorio paradójico y morfología de tórax campaniforme, que junto a la debilidad bulbar que ocasiona problemas de

deglución, fasciculaciones linguales y recurrente broncoaspiración, llevan al fallecimiento del paciente, alcanzando solo el 8% de niños hasta los 10 años de vida<sup>55-57</sup>.

La sospecha de la patología es el primer elemento necesario para iniciar el proceso diagnóstico o por testeo de tamizaje del recién nacido anormal. El panel inicial incluye la prueba de gen único por PCR o MLPA, que buscan delección o duplicación del exón 7 homocigoto en el gen SM1, a una especificidad del 100% y una sensibilidad del 95%. Si el paciente presenta una única copia del gen, se realiza una secuencia de análisis al gen SMN1, desafortunadamente esta no discierne entre el gen SMN1 o su paralogo SMN2, por lo que simultáneamente pueden realizarse estudios dirigidos al gen SMN2<sup>56,57</sup>.

También se propone el uso de otros estudios diagnósticos electrofisiológicos e histopatológicos en caso de que las pruebas genéticas fallen en determinar mutaciones y que también fueron propuestas en 1998 como parte de la revisión de criterios realizada en el 59º congreso "International Workshop of the European Neuromuscular Center"<sup>54,57</sup>.

Pruebas de laboratorio como el nivel sérico de creatinina quinasa podrían en AME tipo 1 elevarse menos de 5 veces el límite superior del rango normal<sup>55,56</sup>.

La electromiografía podría demostrar denervación sin reinervación en pacientes AME tipo 1, mientras que en AME tipo 2 y 3 se encuentran potenciales de acción prolongados, disminución en el reclutamiento de unidades motoras y aumentos en la amplitud. Los estudios de conducción nerviosa muestran potenciales de acción normales, rara vez disminuidos<sup>56</sup>.

El rol de los estudios histopatológicos ha caído en desuso debido a que los análisis electrofisiológicos llegan a las mismas conclusiones, esto agregado al uso de pruebas diagnósticas genéticas no invasivas<sup>55,56</sup>.

En la última década se han utilizados nuevos tratamientos en afán de incrementar los niveles de proteína SMN. Uno de ellos los modificadores del empalme de SMN2, mecanismo que genera una mayor proporción de ARN mensajero del SMN2 que incluye al exón 7, consecuentemente dando una mayor cantidad de proteína SMN2 completa y funcional. El nusinersen demostró en ensayos clínicos una mejoría en la función motora, aprobándose por la FDA en el 2016 para todos los subtipos de atrofia muscular espinal vía intratecal a una dosis de 12mg cada 14 días para un total de 3 dosis carga, seguido de una dosis carga a los 30 días y una de mantenimiento cada 4 meses<sup>55,57,61</sup>.

Además, se han desarrollado los tratamientos de remplazo del gen SMN1, aprobándose en el 2019 zolgensma, para pacientes menores de 2 años a una única dosis vía intravenosa. Aún continúan en desarrollo ensayos clínicos para este medicamento, aunque mejorías en la ambulación sin apoyo, en supervivencia y en las metas alcanzadas del desarrollo motor<sup>57,61</sup>.

Una alternativa para mejorar el pronóstico se enfocan inducir un retrocontrol positivo del desarrollo muscular. Los 2 compuestos más desarrollados son los inhibidores de miostatina y los FSTA o Activadores de la troponina de musculo esquelético rápido<sup>61</sup>.

A pesar de haber fármacos que contrarresten la fisiopatología de la atrofia muscular espinal, el manejo de estos pacientes necesita de un manejo interdisciplinario individualizado según el estado funcional del paciente<sup>55</sup>.

Se da énfasis a la preservación de la función pulmonar de pacientes con AME tipo 0, I y II a quienes para mejorar la calidad y esperanza de vida se utiliza BiPAP para mejorar la función pulmonar junto a fisioterapia respiratoria. Si el manejo no invasivo de la vía aérea no es suficiente,

se recomienda realizar una traqueostomía y utilizar ventilación invasiva permanente en conjunto de la atención de especialistas en cuidados paliativos<sup>56</sup>.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes debido a la disfunción bulbar y la debilidad muscular que dificulta la deglución por lo que se recomienda colocación de tubo de gastrostomía laparoscópica y funduplicatura de Nissen que ayudara a evitar la broncoaspiración además de brindar soporte nutricional, esto principalmente en pacientes con AME tipo 1. En los demás subtipos primero se determina el grado de disfunción bulbar y disfagia además de estricta vigilancia del perfil biofísico para establecer un óptimo manejo nutricional. Otras complicaciones gastrointestinales incluyen el reflujo gastrointestinal y la constipación que se tratan sin consideraciones especiales<sup>56,57</sup>.

Se debe dar manejo de complicaciones ortopédicas, principalmente en pacientes con enfermedad de Werdnig-Hoffman y enfermedad de Dubowitz, con fisioterapia, ortesis y monitoreo por especialistas en ortopedia<sup>56</sup>.

### **2.2.5 Atrofia Muscular Progresiva**

Patología esporádica del adulto que se caracteriza por un síndrome de neurona motora inferior por afectación de neuronas motoras del asta anterior y núcleos del tallo cerebral. Conocida como enfermedad de Duchenne-Aran, debido a que el termino atrofia muscular progresiva fue descrito por el neurólogo francés Francois Amilcar Aran en 1850, aunque aún se debate si fue descrita primero por el neurólogo francés, Guillaume Duchenne<sup>62-64</sup>.

En 1953, el patólogo francés Jean Cruveilhier identifico que era una patología neurológica al por medio de biopsia a pacientes de Aran que mostraron atrofia en las raíces espinales anteriores y de los nervios motores; 2 décadas después, Jean Martin Charcot, diferencio la ELA de la AMP debido,

sin embargo, en la actualidad se sabe que hay cierto grado de traslape y relación entre ambas patologías<sup>63,65</sup>.

La AMP contabiliza del 2 al 11% de las enfermedades de neurona motora, afectando a más a hombres con una razón de entre 3 a 7.5:1 hombres por cada mujer, a una media de edad de 63.4±11.7 años, con una incidencia de 0.02 por cada 100 000.<sup>66</sup>

Su causa es la degeneración de motoneuronas inferiores en la medula espinal y tallo, pero sin etiología específica siendo caracterizada solo por hallazgos histológicos de degeneración celular en las astas anteriores y la mitad de los pacientes, además de degeneración de los tractos corticoespinales. Puede existir afectación de neurona motora superior que pasa silente debido a que en presencia de la debilidad severa ocasionada por la afectación de las neuronas en las astas anteriores. Se han descrito cuerpos de inclusión en sus biopsias de medula espinal que obtuvieron inmunoreactividad positiva para la proteína TDP-3 y ubiquitina, también presentan en la esclerosis lateral amiotrófica. Los estudios genéticos rara vez reportan alteraciones del hexanucleotido C9orf72 y los genes ANG, CHMP2B, FUS, TARDBP y SOD1<sup>63,66</sup>.

La AMP provoca enfermedad de motoneurona inferior asociado a debilidad y atrofia asimétrica que inicia en miembros distales que avanza en meses o años. Un 20% de los pacientes se presentan con un patrón de debilidad simétrica proximal en miembros. Rara vez debutan con compromiso bulbar, aunque se desarrolla en el 40% de los pacientes a los 19 meses desde el inicio de la debilidad muscular en miembros; su aparición determina la evolución de la enfermedad hacia un implacable deterioro o progresión a esclerosis lateral amiotrófica de misma evolución, que asociado a datos de síndrome de neurona motora superior, presente en 25 a 35% de los pacientes a partir de los 2 años del diagnóstico, apoyo el cambio diagnóstico<sup>63</sup>.

El diagnóstico no es posible por biomarcadores, sino por clínica en conjunto de hallazgos electrofisiológicos, en 2 o más miotomas distintos, que sean compatibles con enfermedad de neurona motora inferior; encontrándose alteraciones musculares bulbares, cervicales, torácicas y lumbares. Evidenciando en un paciente lo anteriormente descrito, sumado al encontrarse progresión con el pasar del tiempo de la clínica del paciente, y la exclusión de otras causas de síndrome de neurona motora inferior, es suficiente para definir el diagnóstico<sup>63</sup>.

Hay estudios que apoyan el diagnóstico, como la elevación de creatinina quinasa, y pruebas electrofisiológicas que pueden evidenciar datos de denervación activa y crónica, además de evidenciarse compromiso en CMAP del músculo aductor del quinto orjejo; además de fasciculaciones y potenciales de unidad motora inestables en electromiografía. Se ha descrito anisotropía fraccional de los tractos corticoespinales por tractografía por tensor de difusión y estudios de estimulación magnética transcraneal con conducción motora central prolongada<sup>66</sup>.

La AMP presenta una supervivencia del 67% y 30% a los 3 y 9 años desde el desarrollo de debilidad, respectivamente, a pesar de no tener tratamiento específico, siguiéndose el mismo manejo multidisciplinario que en ELA<sup>63</sup>.

### **2.2.6 Esclerosis Lateral Amiotrófica**

El término esclerosis lateral amiotrófica fue propuesto por primera vez en 1874 por Jean Martin Charcot, reconocido neurólogo y patólogo que determinó en biopsias de pacientes con debilidad espástica y atrofia, cambios escleróticos en las columnas laterales de la médula espinal que explicaban la sintomatología, además de lesiones limitadas a la sustancia gris en pacientes con pérdida de masa muscular. Sin embargo fue William Richard Gowers quien por primera vez sugirió que esta es una patología sindrómica, dando una variedad de síntomas a pesar de tratarse de la misma entidad, aproximándose a la definición actual de enfermedad progresiva que tiene

afinidad por la degeneración de neuronas motoras de la corteza motora primaria, algunos pares craneales, tractos bulbares, corticoespinales y astas anteriores<sup>54,55</sup>.

La ELA afecta a personas de entre 51 a 66 años, principalmente masculinos, considerándose inclusive un factor de riesgo, con una razón de 1:2 hombres por mujer. Es la enfermedad de neurona motora más común, estimándose que conforma del 80 al 90 % de casos de estas entidades, con una incidencia mundial de 1.6, reportándose las cifras más altas en Europa y las más bajas en Asia. Su prevalencia va en aumento, reportándose cifras de entre 4.1 y 8.4 casos por cada 100 000 habitantes según región geográfica, teniendo predilección en población caucásica. La ELA no presenta una sola etiología, tanto para las formas esporádicas como familiares, sin embargo la fisiopatología más estudiada consta del procesamiento del ARN que lleva a auto agregación similar a los priones, alteraciones que lleven a la liberación excesiva de glutamato y las mutaciones del gen SOD1<sup>67-69</sup>.

Los genes implicados en la forma familiar se han identificado en 70% de casos, aunque no son exclusivos, presentándose en otros subtipos de ELA, y otras enfermedad de neurona motora<sup>70,71</sup>.

Entre los genes asociados está el C9orf72, alteración de herencia autosómica dominante, presente en 39 a 45% de casos de ELA con historia familiar y 3 a 7% de casos esporádicos o simplex. En segundo lugar, está el SOD1, presente en 3% de ELA simplex, y 20% de en el familiar. Su herencia puede ser tanto autosómica dominante como autosómica recesiva. Se ha descrito también al gen FUS principalmente en Asia, infrecuente en ELA esporádica, presente en 4 a 8% de casos con historia familiar, y al gen TARDBP en 4% de pacientes con historia familiar<sup>71</sup>

Hay genes infrecuentes que comparten mecanismos fisiopatológicos con los más frecuentes, el SOD1, VCP, OPTN y UBQLN2 provocan cambios en la estabilidad proteica, los genes C9orf72,

TDP43, FUS y ANG alteran el metabolismo, seguimiento del ARN y cromatina, y los genes EPHA44, PFN1 y DCTN1 afectan la biología axonal y del citoesqueleto. Mecanismos fisiopatológicos cuyas injurias convergen en una misma disfunción fisiopatológica, provocando de manera secundaria neuroinflamación con una subsecuente muerte de neuronas motoras<sup>72</sup>.

Estas alteraciones moleculares provocan los hallazgos patológicos característicos de degeneración y gliosis de axones dentro de las columnas anteriores y laterales de la medula espinal, además de destrucción de neuronas motoras en las astas anteriores y células piramidales han sido destruidas y cuerpos de Bunina eosinofílicos dentro de ellas<sup>68</sup>.

La clínica es de enfermedad de neurona motora por disfunción de motoneurona superior y/o inferior, de inicio insidioso con debilidad muscular distal o proximal progresiva en miembros. Él que sea el déficit motor que se presente primero, este será frecuentemente asimétrico y en ocasiones monomélica que afecta a más de un nervio y miotomas del miembro afectado<sup>55,73</sup>.

La debilidad progresa de asimétrica a generalizada, desarrollando muy infrecuentemente síntomas bulbares y respiratorios al inicio del cuadro, pero inevitablemente se desarrollarán al progresar la enfermedad en la mayoría de los pacientes, provocando disfagia, sialorrea y parálisis supranuclear. Infrecuentemente los síntomas iniciales en forma de debilidad muscular en cuello y debilidad paraespinal que causa lumbalgia secundaria a posturas inadecuadas. Puede asociar humor pseudobulbar con llanto o risa incontrolable y depresión, además de conocerse una relación entre la demencia frontotemporal y la ELA, estimándose que 15% de pacientes con demencia frontotemporal esporádica, tienen esclerosis lateral amiotrófica asociada<sup>55,73</sup>.

Esta entidad puede clasificarse según síntomas que predominen, como sería la ELA de inicio en un miembro, que se presenta como diplejía amiotrófica braquial con SNMI en miembros

superiores, a veces asociado a síntomas en miembros inferiores; y la forma pseudopolineurítica que se caracteriza por SNMI de inicio distal en miembros inferiores. Son pacientes de progresión más lenta hacia el compromiso de otros segmentos corporales y a la debilidad de músculos respiratorios. Otro subtipo de progresión lenta y que se clasifica según afectación de motoneurona que presente por al menos 4 años desde el diagnóstico, es la ELA según afectación de neurona motora que consta de un fenotipo con clínica simultánea de SNMS y SNMI o solo uno u otro de estos síndromes<sup>68,70</sup>.

Un 25% de pacientes debutan con ELA de inicio de síntomas bulbares, caracterizada por sintomatología de SNMS y SNMI, además de nervios craneales que se manifiesta con alteraciones del lenguaje y lenguaje seguido de los miembros; otra forma menos común es la ELA con demencia frontotemporal o impedimento cognitivo en la hay criterios de demencia frontotemporal o existir afectación cognitiva con menores de criterios de los necesarios para el diagnóstico de demencia frontotemporal<sup>68,70</sup>.

Tradicionalmente independientemente de la clínica, se ha clasificado a los pacientes con  $\geq 2$  familiares conocidos con ELA como ELA familiar, y en quienes no, como ELA simplex o esporádica. En cuanto a la historia natural de la enfermedad, se estima que un 25% de pacientes sobrevive hasta los 5 años, falleciendo usualmente a los 2 a 5 años desde el inicio de síntomas, si no reciben soporte nutricional ni ventilatorio. A pesar de esto, el rango de supervivencia varía desde 1 año hasta los 10 años, sin soporte ventilatorio asistido<sup>55,71</sup>.

Desde los esfuerzos de Walter Russell Brain de agrupar entidades clínicas como patologías de neurona motora, el desafío de poder diferenciarlas entre sí se ha dificultado, evidenciado con la dificultad de diagnosticar ELA; realizándose modificaciones en los criterios diagnósticos en los congresos de El Escorial, Airlie House y Awaji. Los criterios del Escorial se crearon por la

necesidad de diagnosticar con alta sensibilidad y especificidad a pacientes con ELA, seguido de una modificación de los criterios del Escorial en el congreso de Airlie, con la meta de dar un diagnóstico temprano para incluir más sujetos en ensayos clínicos con Riluzole, y los criterios de Awaji con la meta de aumentar la sensibilidad sin afectar la especificidad<sup>54,55</sup>.

Los criterios de El Escorial modificados requieren de la presencia de evidencia clínica, electrofisiológica o neuropatológica de degeneración de neurona motora superior, neurona motora inferior y de progresión de síntomas o signos en conjunto de la ausencia de hallazgos histopatológicos, radiológicos o electrofisiológicos compatibles con otra patología que explique la sintomatología. Mientras que los criterios de Awaji-Shima esencialmente difieren de los criterios modificados de El Escorial, solo en la adición del electrodiagnóstico para evidenciar la denervación aguda por medio del hallazgo de potenciales de fasciculación<sup>68,74</sup>.

La WFN hace una descripción de los pacientes basada en los criterios de El Escorial para el estadio de evolución clínica al momento de la examinación en:<sup>68</sup>

- ELA clínicamente definida, caracterizada por SNMI y SNMS en  $\geq 3$  segmentos corporales
- ELA clínicamente probable, al haber SNMI y SNMS en  $\geq 2$  segmentos corporales en conjunto de algunos síntomas de SNMS rostral a los de SNMI.
- ELA clínicamente probable apoyada por laboratorio, con SNMS y SNMI en 1 segmento corporal o signos de SNMS en 1 segmento corporal junto a signos de SNMI evidenciados por electromiografía en al menos 2 miembros.
- ELA clínicamente posible, al presentar signos de SNMS y SNMI en 1 segmento corporal, existiendo signos de SNMS en al menos 2 segmentos o signos de SNMI en segmentos rostrales que los síntomas de SNMS

- ELA clínicamente sospechada, en presencia de SNMS con otras causas de esta clínica ya descartadas.

Estas regiones o segmentos son dadas por las regiones espinales bulbar, cervicales, torácicos y lumbosacros<sup>62</sup>.

Herramientas como la electromiografía pueden detectar denervación aguda y crónica, y se recomienda el testeo genético para alteraciones de los genotipos SOD1 y C9orf72 al abrir la posibilidad de participar en ensayos clínicos. Quienes presenten ELA con historia familiar de origen autosómica dominante, se les recomienda realizarse pruebas genéticas para tamizaje y pronóstico. Una vez establecido el diagnóstico, el manejo de la ELA se enfoca en educación, atención psicológica, control sintomático y paliativo, además de tratamientos específicos para la enfermedad, requiriendo un manejo multidisciplinario<sup>55,68</sup>.

La FDA aprobó en el 2017 como tratamiento de ELA al Edaravone, un carroñero de radicales libres que reduce el estrés oxidativo de la enfermedad que mostro mejoría en pacientes con ELA bien definida, a una dosis de 60mg, 6 ciclos vía IV; y el Riluzole, primer fármaco que demostró mejoría en la supervivencia sin traqueostomía y la sobrevida principalmente en pacientes con ELA definitiva o probable, que actúa aumentando la recaptación de glutamato extracelular e inhibe la liberación sináptica de glutamato, se administra 50mg BID VO<sup>68,71,75</sup>.

La VNI con máscara nasal se provee si presenta CVF <80%, datos de hipoxemia en gases arteriales, ortopnea, hipoxia nocturna mientras que la ventilación invasiva se utiliza cuando los métodos no invasivos no son tolerados, para el manejo de secreciones, o en quienes no se alcanzan metas fisiológicas en gasometrías<sup>68,75</sup>.

La sialorrea es un síntoma que ocurre en 50% de pacientes, secundario a debilidad faríngea que puede llevar a broncoaspiración. Se recomiendan las gotas de atropina, hiosciamina o glicopirrolato PRN o asociado a las comidas, además de toxina botulínica inyectada bilateral en glándulas parótidas y submandibulares a una dosis de 2500 U<sup>76</sup>.

Conforme la afectación bulbar avanza, se la disartria aumenta provocando incapacidad de comunicarse, requiriendo de terapia de lenguaje y alternativas de comunicación, con dispositivos de baja tecnología como tablas con el alfabeto o dispositivos de comunicación electrónica controlados por movimientos oculares, útil en quienes pierden su función motora en extremidades<sup>68,71</sup>.

El del humor pseudobulbar responde de manera efectiva a la combinación de dextrometorfano a 20mg y sulfato de quinidina a 10mg y el control nutricional con la meta de evitar la desnutrición debido a que aumento el riesgo de mortalidad, recomendándose un control nutricional y de peso corporal, valorándose la necesidad de nutrición por gastrostomía<sup>75,76</sup>.

Consideraciones comúnmente olvidadas incluyen el dolor que se presentan en ELA secundario a la espasticidad y la reducida movilidad, que requiere para su control camas y sillas de rueda cómodas, además de analgesia con AINES y opioides, además de la necesidad de explicar al paciente la importancia de directivas anticipadas y comprensión de educación<sup>68</sup>.

### **2.2.7 Esclerosis Lateral Primaria**

Patología descrita por inicialmente por Charcot y Erb, es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central del adulto caracterizada por SNMS de lenta progresión. Se estima una incidencia de 0.1 por cada 100 000 personas, formando parte de menos del 3% del total de casos

de enfermedad de neurona motora, asociado a predilección a población masculina. La edad promedio a la que inician los síntomas es a los 50 años y además presenta una forma juvenil<sup>77</sup>.

No existe una etiología específica para esta patología, siendo la disfunción de los tractos corticoespinales su hallazgo característico histopatológico, en ocasiones encontrándose cuerpos de Bunina, lo que fomenta la idea de que la ELP está relacionada a la ELA, encontrándose menor cantidad de unidades motoras que ocasionan signos y síntomas de SNMS. Rara vez se asocia a la ELP con mutaciones del gen C9orf72, DCTN1, SPG7 y PARK2, sin embargo no hay algún gen que sea propio de la enfermedad o que sea clínicamente relevante<sup>78</sup>.

El cuadro clínico característico de ELP, es un masculino de una edad entre la quinta y sexta década de vida con síntomas de SNMS y pobre coordinación, afectación progresiva del balance asociado a debilidad en músculos extensores de extremidades superiores y flexores de miembros inferiores. Un de los síntomas iniciales más frecuentemente asociado a ELP que a ELA es la parálisis espástica, en comparación la atrofia muscular solo se presenta en 2% casos de ELP. La progresión de la enfermedad es lenta, expandiéndose los síntomas de hemisferio corporal a otro o por contigüidad de regiones, muchos pacientes culminando con cuadriparesia espástica con afectación bulbar y una duración de síntomas de entre 7 a 15 años, progresando al pasar del tiempo en saltos escalonados con distintos niveles de discapacidad<sup>78</sup>.

Es predominante que el SNMS sea simétrico, afectando tanto miembros superiores como inferiores pero inicialmente predominando en un 90% en miembros inferiores<sup>77</sup>

Pueden presentar síntomas bulbares y afecto pseudobulbar además de asociar parkinsonismo y alteraciones de los movimientos sacádicos o parálisis supranuclear, y en 1/3 de pacientes, incontinencia urinaria<sup>78</sup>.

La clínica auxilia al diagnóstico, haciendo énfasis a identificar datos de ELP que difieren de lo esperable en ELA, marcado por la aparición de SNMI, que será pauta de un cambio diagnóstico a ELA. Los criterios diagnósticos de ELP requieren: signos de SNMS en al menos 2 de 3 regiones, sea miembros inferiores, superiores y bulbar; edad  $\geq 25$  años; SNMS progresivo por al menos 2 años. Además de la ausencia de: evidencia por neuroimágenes o laboratorio que propongan una alternativa diagnóstica del SNMS; síntomas sensitivos no ocasionados por una comorbilidad; degeneración activa de motoneurona inferior. Definiéndose ELP probable por la ausencia de SNMI desde los 2 a 4 años desde el inicio de síntomas, y ELP definitiva si sobrepasa los 4 años<sup>77</sup>.

La ELP se considera un diagnóstico de exclusión, por lo que se realiza un panel de química sérica, análisis de LCR, perfil de patología paraneoplásica, leucograma, y niveles de cobalamina sérica para descartar otras patologías que expliquen la clínica, además de pruebas para descartar enfermedad de Lyme, HTLV1/2 y VIH<sup>78</sup>.

La RM no solo excluye otras causas del SNMS, sino puede mostrar datos que apoyan el diagnóstico como atrofia focal del giro precentral, aunque no es sensible, y la EMG es útil para detectar SNMI subclínico que usualmente reporta denervación principalmente en manos, pero que si encuentra datos de denervación, se debe sospechar de ELA<sup>77</sup>.

La tractografía por tensor de la difusión encuentra anisotropía funcional reducida y un incremento en la difusividad media<sup>78</sup>.

No hay un tratamiento modifique la progresión de ELP, enfocándose en mantener el estado funcional, mejorando el balance, rango de movilidad, marcha y valorando la necesidad de dispositivos para la movilización, además del alivio sintomático de la espasticidad con baclofeno, tizanidina o diazepam, el baclofeno y síntomas pseudobulbares con la combinación de

dextrometorfano y quinidina, alternativamente se han vistos resultados positivos con el uso de amitriptilina. El manejo de síntomas bulbares, como disartria se maneja con dispositivos que auxilian la comunicación, mientras que la disfagia solo requiere adaptar los hábitos alimenticios y una adecuada nutrición sin necesidad de dieta blanda y rara vez requiriendo gastrostomía. La sialorrea se trata con anticolinérgicos o mucolíticos<sup>77,78</sup>.

### **2.2.8 Paraplejía Espástica Hereditaria**

Patología que se presenta con parálisis espástica simétrica lentamente progresiva en miembros inferiores, con una prevalencia para la forma más frecuente de enfermedad, autosómica dominante, de ente 0.5 a 5.5 casos por cada 100 000 habitantes según región geográfica, reportándose las tasas más altas en Noruega<sup>55,79</sup>.

Más de 80 genes se han asociado a PEH, de herencia autosómica dominante, recesiva, ligadas al X y mitocondriales; tomándose de referencia los genes causantes de una variante de PEH como el nombre de referencia para los subtipos de esta patología. La forma autosómica dominante de PEH es la asociada al 80% de los casos totales, siendo el gen SPG4, mutación del gen SPAST, el más frecuente presentándose en 40% de casos autosómicos dominantes. Otros genes implicados en la forma autosómica dominante incluyen al SPG3A, segundo más frecuente, y SPG31, presente en 5% de estos casos. A pesar de existir otros genes implicados en la PEH autosómica dominante, estos se encuentran en menos del 1% de pacientes<sup>80</sup>.

Un 30 % de paciente presentan herencia autosómica recesiva, comúnmente debido al gen SPG5A, mutación del gen CYBP7B1. Las formas genéticas ligadas al X y de herencia mitocondrial se expresan en menos del 2% de casos<sup>80</sup>.

El hallazgo histopatológico característico de PEH es el proceso neurodegenerativo de los tractos corticoespinales principalmente de los segmentos lumbosacros y torácico además de la degeneración de las columnas posteriores, principalmente del tracto gracilis a nivel cervical, junto a afectación del tracto espinocerebeloso<sup>55</sup>.

La clínica inicial que lleva al motivo de consulta es la espasticidad de miembros inferiores simétrica o casi simétrica, que generalmente empieza en personas en la segunda o tercera década de la vida, aunque podría presentarse en la primera y séptima. Debido a esto, se puede catalogar la PEH en inicio temprano, cuando los síntomas inician en la infancia temprana, quienes tienen sintomatología no progresiva y un cuadro clínico similar a parálisis cerebral con diplejía; mientras que un inicio de síntomas en la infancia tardía o después, la enfermedad progresa lento y gradualmente<sup>55,80</sup>.

La PEH puede subclasificarse en pura o complicada, siendo característica en la forma pura el hallazgo de solo signos piramidales con datos de SNMS paraparesia y cuadriparesia en conjunto a alteraciones esfinterianas. Mientras que la forma complicada incluye más signos neurológicos como: epilepsia; disfunción cerebelar; neuropatía periférica, deterioro cognitivo; síntomas extrapiramidales y alteraciones psiquiátricas; además de signos no neurológicos de tipo oftalmológico, ortopédicas y características dismórficas. Dando relevancia a los estudios genéticos debido al pronóstico, en donde por ejemplo la SPG4 puede ser pura o complicada, mientras que la SPG5A es usualmente de progresión lenta y pura<sup>81</sup>.

Al explorar la espasticidad bilateral de los miembros inferiores es frecuente que sea mayor en los músculos aductores de la cadera, músculos de la pantorrilla, músculos isquiotibiales y cuádriceps; mientras que la debilidad será mayor en músculos isquiotibiales, iliopsoas y tibiales anteriores. Aparte de los hallazgos de SNMS en miembros inferiores, pueden asociar pérdida de sensibilidad

vibratoria, y en algunos pacientes puede haber presencia de espasticidad sin datos de debilidad, o presencia de ambos síntomas en misma proporción<sup>80</sup>.

Confirmar el diagnóstico inicia con pruebas básicas de laboratorio y neuroimágenes, para excluir otras causas de paraparesia espástica para después clasificar al paciente según su clínica, en PEH pura o complicada. Realizándose pruebas genéticas para los genes más comunes del grupo etario a quien pertenezcan los pacientes catalogados con la forma pura, mientras que los categorizados como complicados necesitan de un análisis de su historia familiar, que, si da positiva, se manejan según el patrón de herencia supuesto, y en caso de no haber historia familiar positiva, se evalúan hallazgos sistémicos, neurológicos y de neuroimagen. La mayoría de pruebas genéticas diagnostican con más facilidad genes de pacientes con formas de herencia dominante, que además presentan la clínica más representativa, escenario opuesto en las formas recesivas o esporádicas<sup>55,81</sup>.

Hay pruebas de gen único que buscan encontrar a un gen que se sospeche en específico debido a los hallazgos clínicos o historia familiar; panel de múltiples genes, que usualmente incluyen a los genes más comúnmente implicados o un conjunto de genes personalizados al fenotipo del paciente o según criterio del laboratorio; y los estudios por secuenciación genómica exhaustiva que no involucran a un médico para decidir qué genes buscar<sup>80</sup>.

La meta terapéutica es mantener la independencia para moverse por medio de terapias, ortesis y prevención de caídas, además de brindar alivio sintomático al reducir la espasticidad con Baclofeno a 5mg VO TID o una sola dosis intratecal, y tizanidina como fármacos de primera elección, que también podrían ayudar con la hiperactividad del musculo detrusor vesical que causa urgencia urinaria en estos pacientes<sup>55</sup>.

### **2.2.9 Parálisis Pseudobulbar**

Su nombre denota alteraciones disartria y disfagia por lesión de neurona motora superior bilateral de los tractos corticobulbares por casi cualquier causa, lo que ocasiona que no haya una epidemiología total descrita, conociéndose generalmente que su incidencia es mayor en hombres y que su prevalencia va en aumento mayoritariamente después de los 50 años. Su pronóstico es variable debido a que depende de su causa, y la posible progresión de los síntomas según la etiología al poder aumentar el riesgo de broncoaspiración. Su etiología puede ser trauma craneoencefálico, lesiones vasculares, neoplasias, procesos neurológicos degenerativos e inflamatorios, eventos cerebro vasculares, anormalidades metabólicas y medicamentosas como neurotoxicidad por metotrexato<sup>82,83</sup>.

La lesión corticobulbar se presenta con reflejos faciales aumentados, glosoplejía, debilidad de músculos masticatorios, anartria, afecto pseudobulbar, disartria, disfagia y disfonía. Diagnosticándose por clínica, y el apoyo de pruebas cognitivas, neuroimágenes, análisis de LCR, consulta con psiquiatría y pruebas electrofisiológicas, para evaluar su etiología. Al no existir tratamiento curativo se controlan los síntomas, mejorándose el soporte nutricional con ejercicios oromotores, educación y gastrostomía, el afecto pseudobulbar con agonistas dopaminérgicos, amantadina y dextrometorfano y quinidina, además de terapia de lenguaje para la disartria<sup>82,83</sup>

### **2.2.10 Otras Entidades**

Se menciona a la enfermedad de Kennedy o atrofia muscular bulbar y espinal, que ocurre debido a una ganancia de función por la proteína AR, cuyo hallazgo es el método diagnóstico definitivo. La proteína AR es dependiente de la androgénesis, que se ha asociado a la producción de inclusiones intracelulares, probablemente debido una alteración transcripcional con subsecuente disrupción de la señal celular. La clínica usual es de calambres musculares, tremor y debilidad en

piernas; esta patología no tiene algún tratamiento que revierta o enlentezca su progresión, por lo que su manejo es de mantenimiento<sup>58</sup>.

## 2.3 CONTEXTO TEORICO

### 2.3.1 Carga de la Enfermedad por enfermedad de neurona motora

**Definición:** Muertes y pérdidas de salud debido a enfermedad de neurona motora, lesiones y factores de riesgo en la región centroamericana, basado en una unidad que suma la morbilidad con la mortalidad en años, resultando en la una unidad que mide la pérdida de años de vida saludable por medio de la suma de los AVD y AVP<sup>84</sup>.

Este conjunto de patologías ha mostrado un incremento en su nivel de impacto en cuanto a la carga de la enfermedad, tomando un 0.04% del total de todos los AVAD a nivel mundial para el 2017 en comparación al 2007 con 0.03%. Presentando desde el inicio del estudio de “Burden of Disease” en Costa Rica para el año de 1990, una tasa de años de vida ajustados por discapacidad de 15 por cada 100 000 de habitantes, sin embargo al igual que otros países incluyéndose tanto de regiones de altos y bajos ingresos, se visualiza un incremento en la tasa de años de vida ajustados por discapacidad, llegando a 26 por cada 100 000 habitantes<sup>1</sup>.

### 2.3.2 Mortalidad por enfermedad de neurona motora

**Definición:** Muertes ocasionadas por patología de neurona motora, basado en la ecuación de la división del número de muertes asignados a una patología específica entre el denominador de la población en un intervalo de tiempo multiplicado por un múltiplo de 10<sup>21</sup>.

Las patologías de neurona motora a pesar de tener diferencias en sus pronósticos, llevan a un catastrófico deslanase en común debido a su mecanismo fisiopatológico, elemento que se agrega a la dificultad de combatir estas patologías por medio de distintas terapias que comúnmente no logran detener por completo la progresión de la enfermedad<sup>17</sup>.

En Costa Rica al inicio del estudio denominado “Burden of Disease”, se reporta una tasa de mortalidad de 0.54 por cada 100 000 de habitantes, sin embargo al igual que otros países incluyéndose tanto de regiones de altos y bajos ingresos, incremento la tasa mortalidad a 1 por cada 100 000 habitantes<sup>1</sup>.

### **2.3.3 Relación de la Carga y la Mortalidad por Enfermedad de Neuronas Motoras**

La mortalidad es una muy útil herramienta para saber la condición de salud de una población, además de la calidad de atención de salud de una región en particular. Sin embargo tomar en cuenta como único indicador de salud a la mortalidad, indicador compuesto por la cantidad de muertes por una causa específica en un periodo de tiempo determinado dividido entre la población de un lugar específico, deja en el olvido a los eventos no fatales de las patologías que traen una carga adicional a nivel socioeconómico debido a los gastos de su manejo integral y productividad de las naciones, reportándose según literatura del 2014 gastos de 63 693 dólares anualmente por paciente en Estados Unidos; cifra que solo incluye la atención de la patología de neuronas motoras más frecuente, Esclerosis Lateral Amiotrófica<sup>62</sup>.

En Costa Rica y demás países de Centroamérica no existen estudios que analicen la carga de la enfermedad generada por el conjunto de enfermedades de neuronas motoras, conocer de este indicador facilita la integración, análisis y toma de decisiones al poder comparar la afectación ocasionada por los distintos eventos adversos que amenazan la salud humana por medio del estudio de los años de vida ajustados por discapacidad que se componen por la suma de los años de vida vividos con discapacidad y años de vida perdidos por muerte prematura, los cuales se toman en cuenta en conjunto de la mortalidad por causa específica en estudios periódicos para las distintas regiones del mundo<sup>85</sup>.

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO**

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

Esta investigación se basa en un estudio de enfoque cuantitativo, tipo de estudio que se basa en la recolección de información en medidas de parámetros numéricos que se han obtenido bajo métodos estandarizados por instrumentación estandarizada o semi estandarizada que se pondrán bajo análisis estadístico en esta investigación<sup>86</sup>.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Es una investigación de tipo descriptiva debido a que se basa en el análisis de la distribución y presencia de características, en este caso patología de neurona motora, en una población sin realizar modificaciones a esta, para así determinar la magnitud de los eventos<sup>86</sup>.

Además se incluye que la investigación debido a la forma de recolección de datos, se trata de un estudio descriptivo observacional<sup>86</sup>.

### **3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO**

El área de estudio es Centroamérica del 1990 al 2017.

#### **3.3.1 Población**

La población consta de personas con patología de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.

#### **3.3.2 Muestra**

Debido al tipo de estudio no se cuenta con muestra.

#### **3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

Debido al tipo de estudio, no se cuenta con criterios de inclusión ni de exclusión.

### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS**

No se cuenta con un instrumento de recolección, sino se hace uso de una matriz de datos cuanto con los indicadores de salud recopilados por el “Institute for Health Metrics and Evaluation” en su estudio denominado “Global Burden of Disease”.

### **3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, debido a que describe la presencia y distribución de, las características de interés de en una población en específico, las cuales se analizan y cuantifican sin realizar ninguna intervención en el evento de salud que este bajo estudio con el fin de determinar la magnitud de sus efectos. Este tipo de investigación es primordial para estimar la carga de la enfermedad, al poder detectar factores de riesgo además, de que ayuda a identificar patrones en el tiempo, sitios geográficos o estacionales, facilitando la toma de decisiones a nivel poblacional en base a la generación de hipótesis iniciales, no pueden probar una prótesis pero si generarla, siendo un pilar para análisis preliminares; y al estudiarse múltiples variables en un grupo de población en específico, siendo en este caso el grupo de personas con enfermedad de neurona motora de la región de Centroamérica por medio de datos recolectados en el pasado con el fin de encontrar características de este conjunto de enfermedades en un momento específico del tiempo, se denomina de tipo transversal, tipo de estudio de gran utilidad para el estudio de la cara de la enfermedad <sup>87,88</sup>.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>Objetivo Específico</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Instrumento</b>
Determinar la mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017 según edad estandarizada y sexo.	Mortalidad	Número de muertes causadas por el evento bajo investigación	Muertes por patología en específico dividido entre la población de un lugar geográfico y en un momento específico en el tiempo	Número de muertes por una patología en específico  Población en un sitio geográfico y momento en el	Tasa de mortalidad por cada 100 000	Datos del IHME

				tiempo especifico		
Establecer los años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017, según edad estandarizada y sexo.	AVP	Flujo de incidencia de años de vida perdidos debido a muertes	Número de muertes multiplicado por el estándar de esperanza de vida a la edad a que ocurrió el fallecimiento	Número de muertes Estándar de esperanza de vida a la edad a que ocurrió el fallecimiento	Tasa de AVP por cada 100 000 habitantes	Datos del IHME

<p>Establecer los Años de Vida Vividos con Discapacidad (AVD) por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017 según edad estandarizada y sexo.</p>	<p>AVD</p>	<p>Número de años que un sujeto vive con alguna enfermedad</p>	<p>Numero de prevalencia de casos multiplicado por peso de la discapacidad</p>	<p>Prevalencia  Peso de la discapacidad</p>	<p>Tasa de AVD por cada 100 000 habitantes</p>	<p>Datos del IHME</p>
<p>Comparar los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por</p>	<p>AVAD</p>	<p>Medición de la brecha entre el basal de salud y una situación de</p>	<p>Años de Vida Vividos con Discapacidad sumado a los</p>	<p>AVP</p>	<p>Tasa de AVAD por cada 100 000 habitantes</p>	<p>Datos del IHME</p>

<p>enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017 según edad estandarizada y sexo.</p>		<p>salud ideal donde toda la población vive hasta una edad avanzada, libre de enfermedades y discapacidades</p>	<p>Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura</p>	<p>AVD</p>		
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------	------------	--	--

Fuente: Elaboración propia.

### **3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS**

Se procede a tomar los indicadores de salud de la herramienta en línea proveída por el IHME, “GBD Results tool”. Posterior al acceder a la plataforma, se filtran los datos por medio de la viñeta nombrada “Cause” y se selecciona el código B.5.5 que correlaciona a la patología en investigación, enfermedad de neurona motora. Se debe también utilizar el filtro denominado “Measure” para elegir el indicador de salud que se desea analizar, que en la investigación incluirán la mortalidad, años vividos con discapacidad, años de vida perdidos por muerte prematura y años de vida ajustados por discapacidad.

Luego se procede a utilizar el filtro de “Age” para separar los datos en grupos etarios, en donde se selecciona la viñeta denominada “age standardised”.

Además, se utiliza el filtro, “Location” para determinar en qué región queremos buscar indicadores, se utilizan principalmente en este estudio datos de los países centroamericanos, mundiales y de sitios geográficos con más altos índices de indicadores.

También se filtran los datos por medio de los filtros denominados “Sex” y “Year” para obtener los datos por sexo y del rango de tiempo de 1990 al 2017.

Como ultimo filtro para acceder a los indicadores necesarios para la investigación, se utiliza el filtro denominado “Metric” para obtener los datos en tasas, números totales o porcentajes basados en totales de la patología de neurona motora en base a todas las otras categorías de patologías incluidas en la codificación del IHME para el estudio “Burden of Disease”.

### **3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS**

Se descargan los datos desde la plataforma “GBD Results tool” en formato de Microsoft Excel, programa en el que se separan los datos en columnas por los indicadores( que incluyen en sus filas la mortalidad, años vividos con discapacidad, años de vida perdidos por muerte prematura y años de vida ajustados por discapacidad), localización(que incluye a los países Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y a otras regiones), sexo(femenino y masculino) edad(edad estandarizada.), causa(B.5.5), métrica(Número total, porcentaje y tasa), año(de 1990 al 2017) con el valor promedio y desviación estándar del indicador en estudio.

### **3.9 ANALISIS DE DATOS**

#### **Mortalidad:**

Se toman las tasas de mortalidad generadas por el IHME en su estudio denominado “Global Burden of Disease”, las cuales se basan en la población fallecida por enfermedad de neurona motora que se divide entre la población reportada en cada año para los sitios geográficos utilizados en la investigación, creando tasas individuales para cada país de Centroamérica, y de sitios geográficos con mayores indicadores, incluyéndose cada año entre 1990 al 2017.

#### **Años de vida perdidos por muerte prematura:**

Se utilizan las tasas de AVP generadas por el IHME en su estudio “Global Burden of Disease”, las cuales se formulan con el número de muertes totales por enfermedad de neurona motora cifra que se multiplica por la esperanza de vida a la edad en la ocurrió el fallecimiento en años para los sitios geográficos utilizados en la investigación, creando tasas individuales para cada país de Centroamérica, y de sitios geográficos con mayores indicadores, incluyendo para cada año entre 1990 al 2017

**Años de vida vividos con discapacidad:**

Se toman las tasas de AVD generadas por el IHME en su estudio "Global Burden of Disease", formuladas al multiplicar la prevalencia de casos por enfermedad de neurona motora y peso de la discapacidad para estas patologías, para así, hacer tasas para cada país de Centroamérica y sitios geográficos presentados en el estudio, que incluyen a cada año de entre 1990 al 2017.

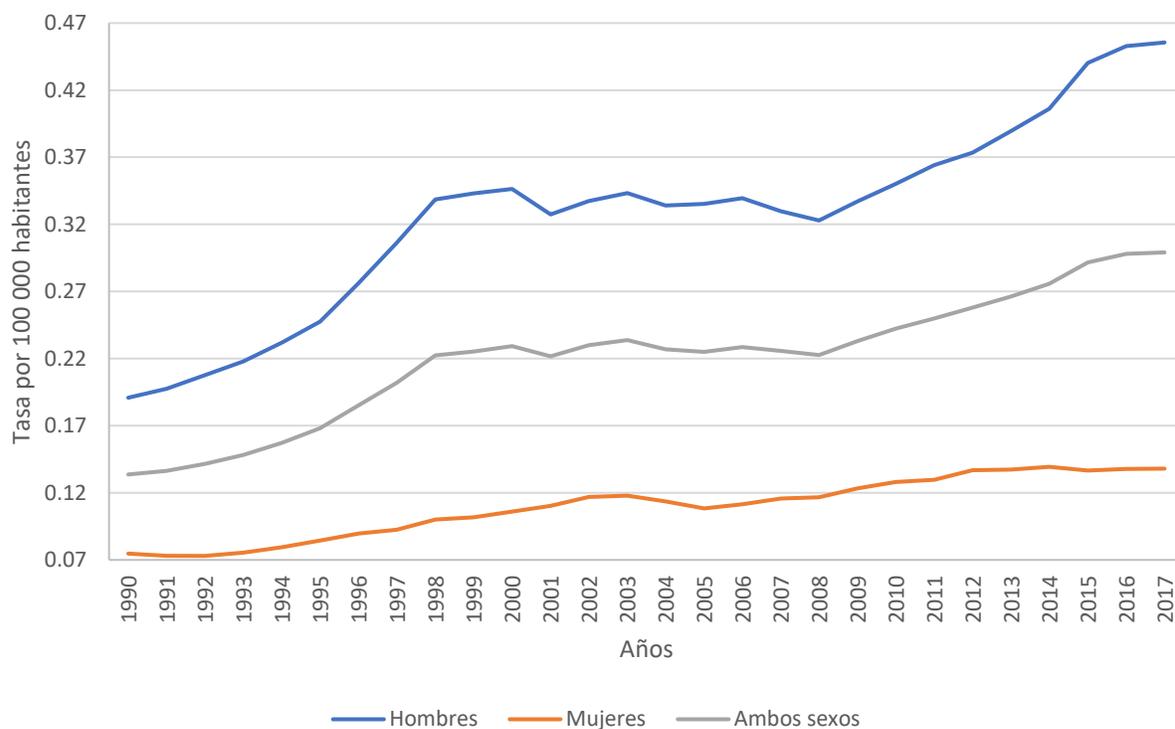
**Años de vida ajustados por discapacidad:**

Se utilizan las tasas de AVAD generadas por el IHME en su estudio denominado "Global Burden of Disease", para las que se toman los años de vida perdidos por muerte prematura y se suman a los años de vida vividos con discapacidad para los sitios geográficos utilizados en la investigación, creando tasas individuales para cada país de Centroamérica, y de sitios geográficos con mayores indicadores, incluyendo para cada año entre 1990 al 2017.

**3.10 METODOLOGÍA**

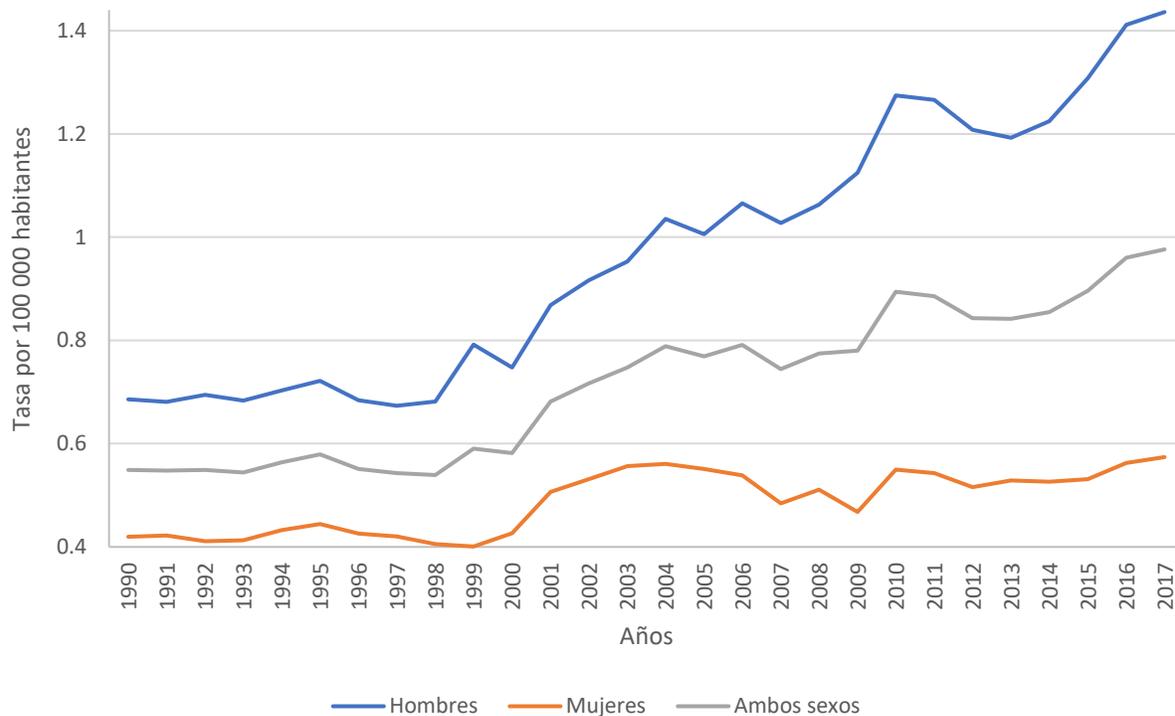
Se comparan entre si los datos reportados para los distintos indicadores en estudio durante el periodo de entre 1990 a 2017 en los países de Centroamérica, y también se interpretan y comparan estas cifras con otros países fuera de esta región de América, tomándose a Chile , Uruguay y E.E.U.U, debido a su distribución étnica con presencia de población hispana, cualidades en sus sistemas de salud y recursos, además de formar parte de los países con mayores cifras en los indicadores asociados a la enfermedad de neurona motora en América.

## **CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS**



**Gráfico N.º 1 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

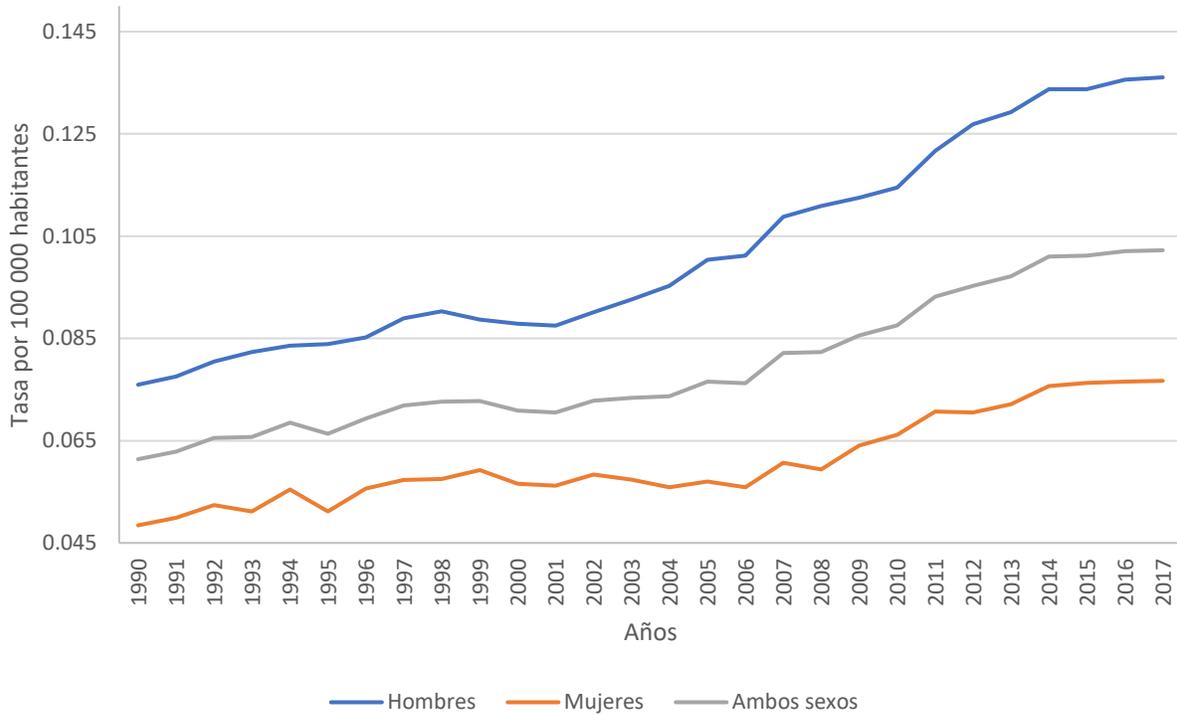
Se reporta una mayor mortalidad en Belice de hombres, iniciando en 1990 con una tasa de 0.19 muertes en comparación a 0.07 en la población femenina. Durante el estudio ocurren 2 incrementos en la mortalidad por enfermedad de neurona motora en población masculina, el primero de 1990 hasta 1998, en donde permanece en un rango de 0.32 a 0.34 muertes por cada 100 000 habitantes hasta una década después en el 2010 en donde se reporta una tasa de mortalidad de 0.35 y culmina con una tasa de 0.45. En comparación la población femenina inicia el estudio con un patrón hacia el alza que inicia el 1990 hasta el 2003, en donde reporta una cifra de 0.11, seguido de un periodo de meseta hasta el 2008 debido a que se reporta una tasa de 0.12 para a si continuar con un patrón de incremento para culminar los 3 años de estudio con tasa de 0.14 muertes por cada 100 000 mujeres.



**Gráfico N.º 2 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En Costa Rica se observa que de 1990 a 1998 la población masculina presenta una mortalidad con un rango de 0.67 a 0.72 muertes por cada 100 000 hombres. A partir de 1999 se ve un incremento sostenido en la mortalidad en la población masculina hasta finalizar el periodo en estudio, iniciando en 1999 con una tasa de 0.79 en 1999 para así alcanzar en el 2017 una tasa de 1.43.

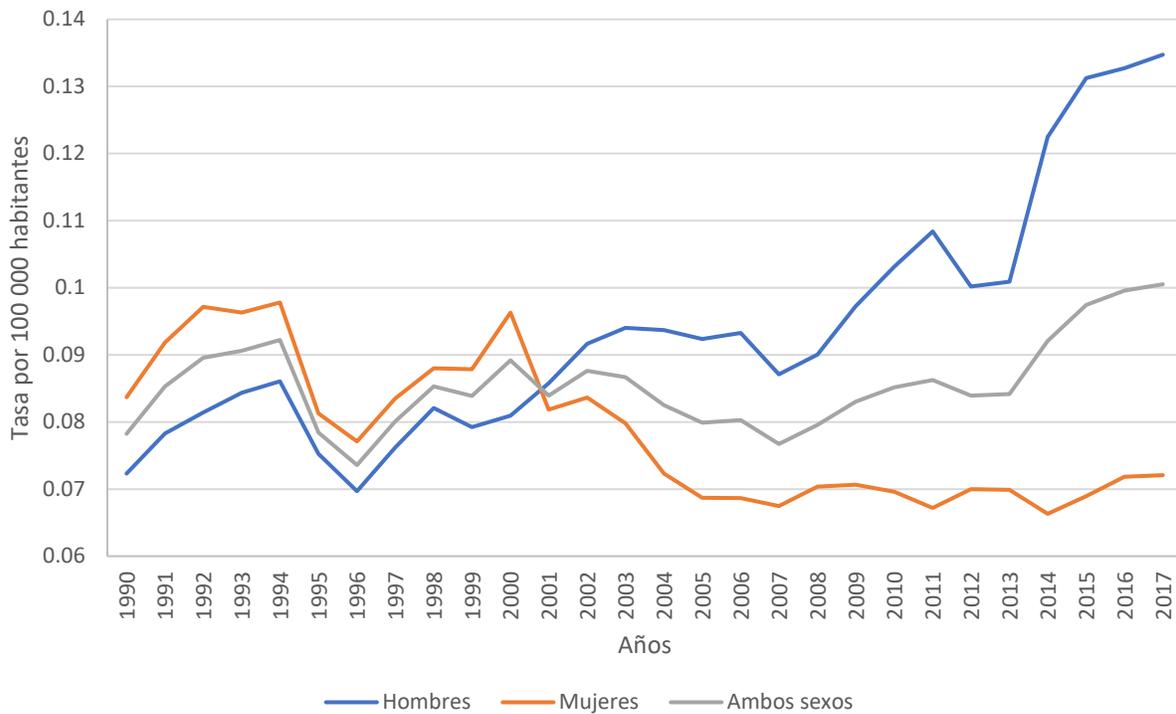
La población femenina demostró un periodo de meseta los primeros 9 años del estudio pasando de una tasa de 0.40 en 1999 a un incremento el año 2000 a una tasa de 0.42 y continuar con un patrón hacia el alza que culmina en el 2003, reportando un periodo de meseta seguido de una disminución en la mortalidad hasta el 2009 con una tasa de 0.46. Continúa el siguiente año con un incremento y los siguientes años en prácticamente en un periodo de meseta, culminando el estudio con una tasa de 0.57 en el 2017.



**Gráfico N.º 3 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

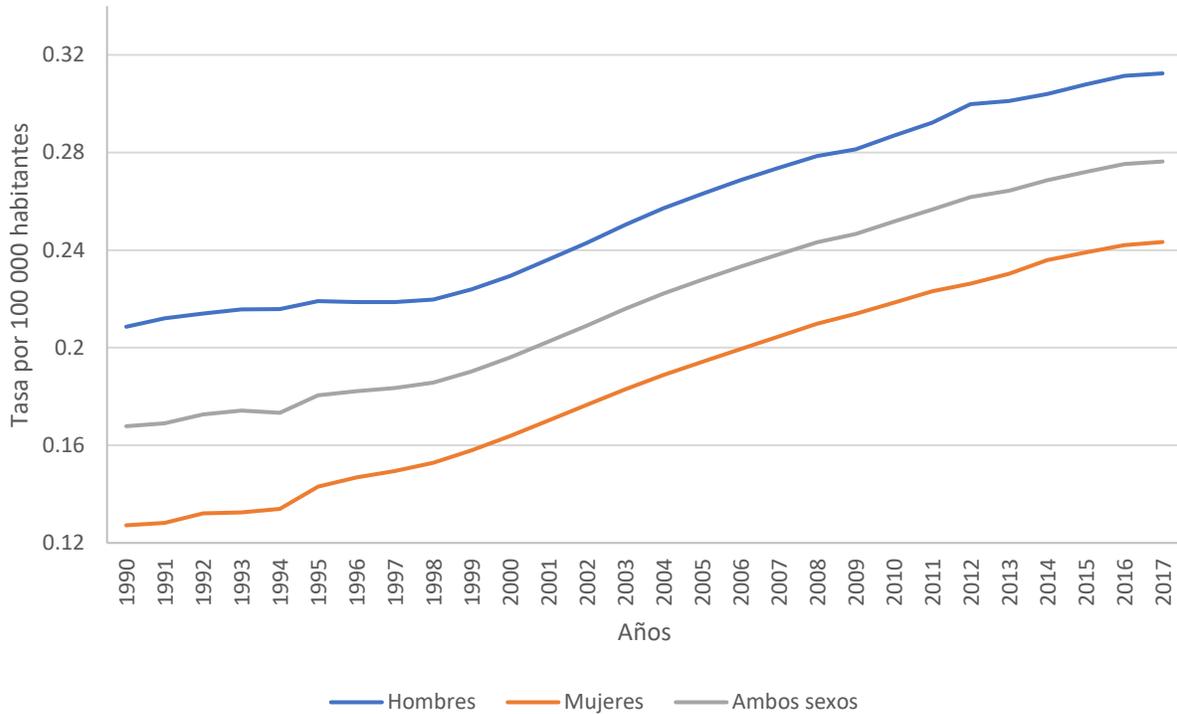
La mortalidad reportada en El Salvador en cuanto a población femenina inicia con una tasa de 0.05, en donde mantiene una mortalidad en un rango de 0.05 a 0.06 por cada 100 000 mujeres, hasta el 2007 con una mortalidad de 0.06, momento en que continúa el incremento en la mortalidad hasta alcanzar una tasa de 0.08 en el 2017.

En cuanto a la población masculina, se demuestra una mayor tasa de mortalidad en la totalidad del tiempo en estudio sin embargo compartiendo una tendencia al alza, iniciando en 1990 con una tasa de 0.08 muertes, posteriormente se mantiene un incremento en la mortalidad hasta 2005 cuando alcanzo 0.1 muertes por cada 100 000 hombres, y así culminando para el 2017 con una tasa de 0.13 muertes.



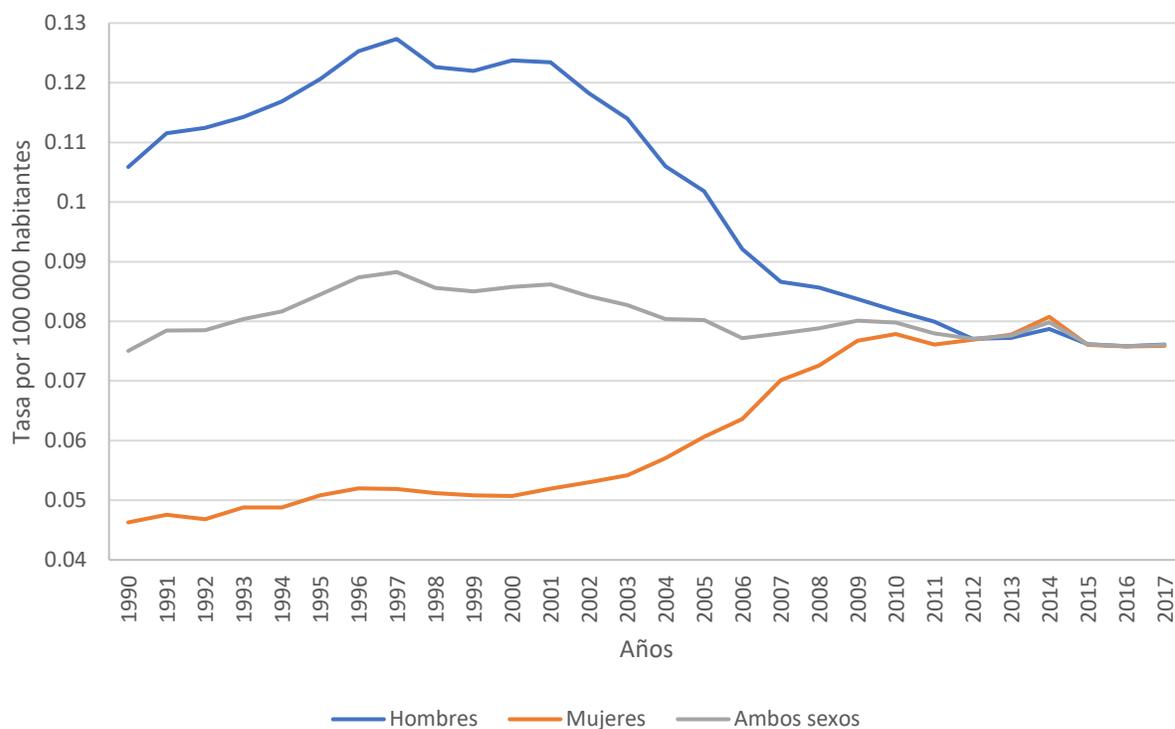
**Gráfico N.º 4 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En Guatemala la población femenina presenta en la primera década en estudio, iniciando el estudio con una tasa de 0.08 en comparación a una tasa de 0.07 muertes por cada 100 000 en hombres; la población femenina mantuvo cifras mayores de mortalidad hasta el 2001, año en que ambos sexos presentan la una cifra de mortalidad de 0.08, con un posterior declive en la mortalidad por enfermedad de neurona motora en mujeres, población que culmina el periodo en estudio con una tasa de 0.07, en contraste a la población masculina que presenta un aumento escalonado hasta el 2017, culminando el periodo en estudio con una tasa de 0.13 muertes por cada 100 000 habitantes.



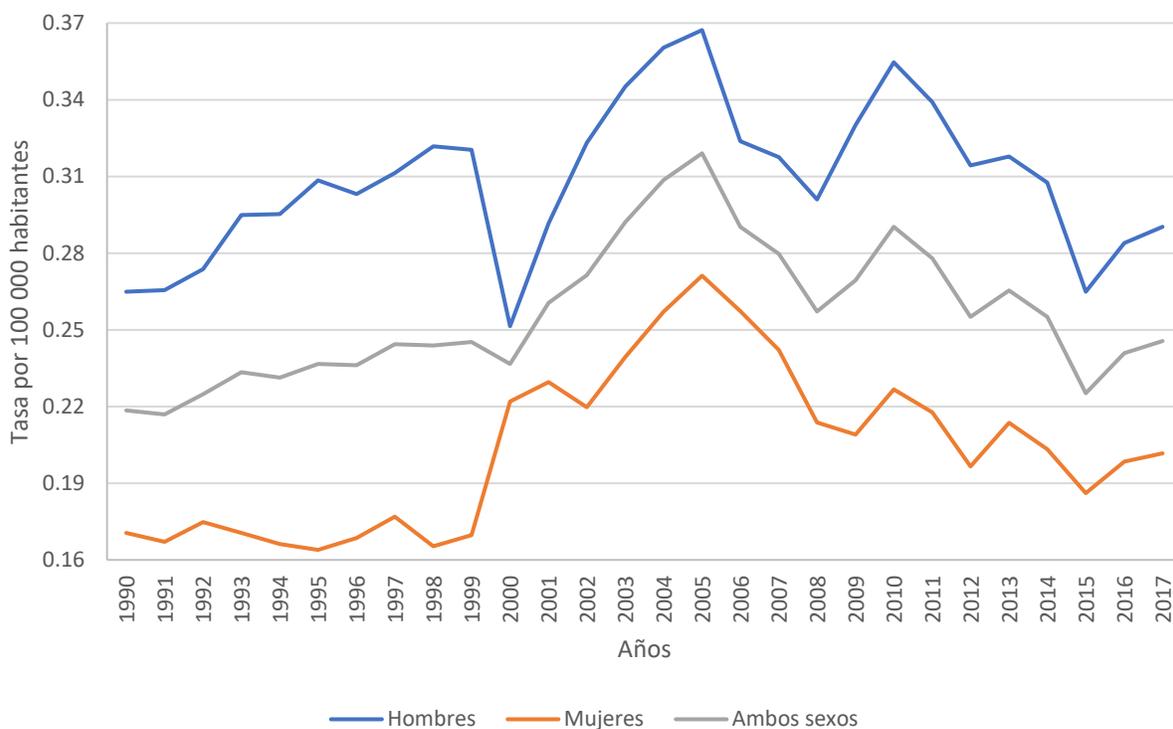
**Gráfico N.º 5 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Honduras reporta que, en la población femenina para el primer año en estudio, una tasa de 0.12 muertes por cada 100 000 mujeres, en donde podemos observar un incremento escalonado hasta el 2001 con una tasa de 0.17. La mortalidad continúa incrementando de manera paulatina hasta el 2017, con una tasa de mortalidad de 0.24. En cuanto a la población masculina, inicia el periodo en estudio con 0.20 muertes por cada 100 000 hombres, se reportan incrementos anuales que culminan con una tasa de 0.25 para el 2003, con incrementos graduales alcanzando una tasa para el 2017 de 0.31.



**Gráfico N.º 6 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

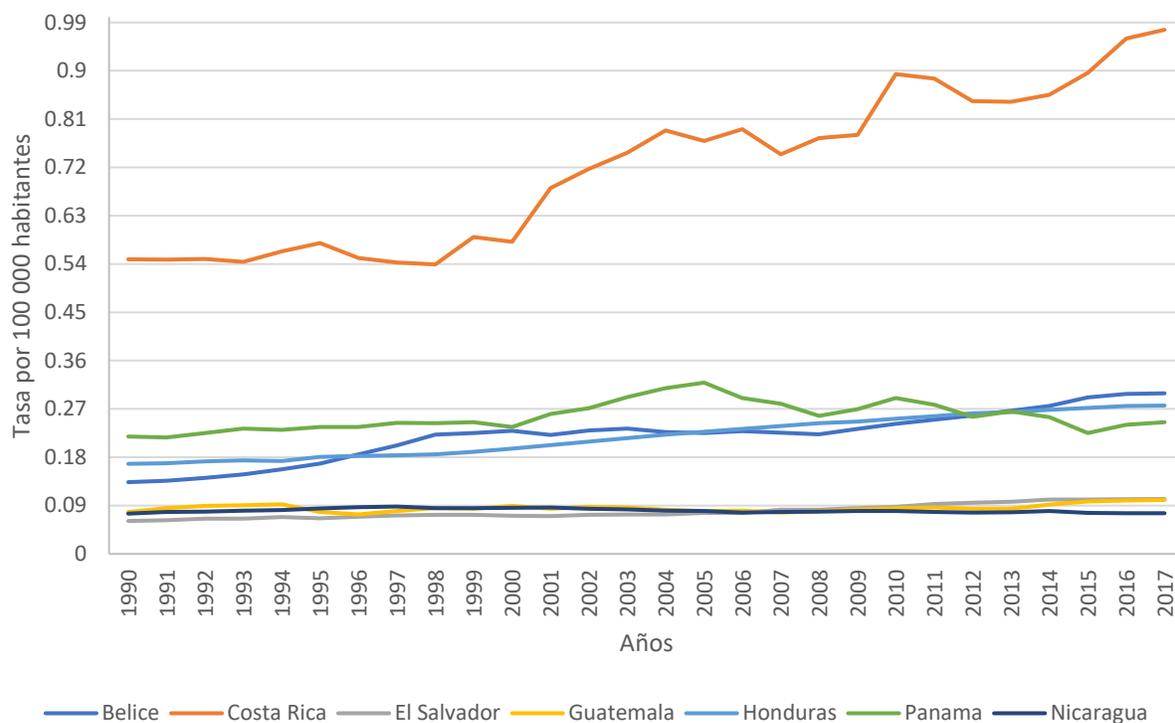
En Nicaragua se reporta al inicio del estudio tasas de 0.10 y 0.04 de mortalidad en población masculina y femenina respectivamente, presentando la población femenina un incremento gradual que permanece en un periodo de meseta entre 1995 al año 2000 con una tasa de 0.05 muertes por cada 100 000 mujeres, en contraste al incremento más prominente en la población masculina la cual alcanza la mayor cifra de mortalidad en este país en 1997 con una tasa de 0.12 muertes por cada 100 000 hombres; seguido de un patrón en declive en la población masculina en contraste a un patrón hacia la alza en la población femenina que inicia el 2001, resultando en el reporte de cifras prácticamente idénticas entre ambos sexos a partir del 2012 y años consecutivos en estudio, culminando ambos sexos el 2017 con tasas de 0.76 .



**Gráfico N.º 7 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

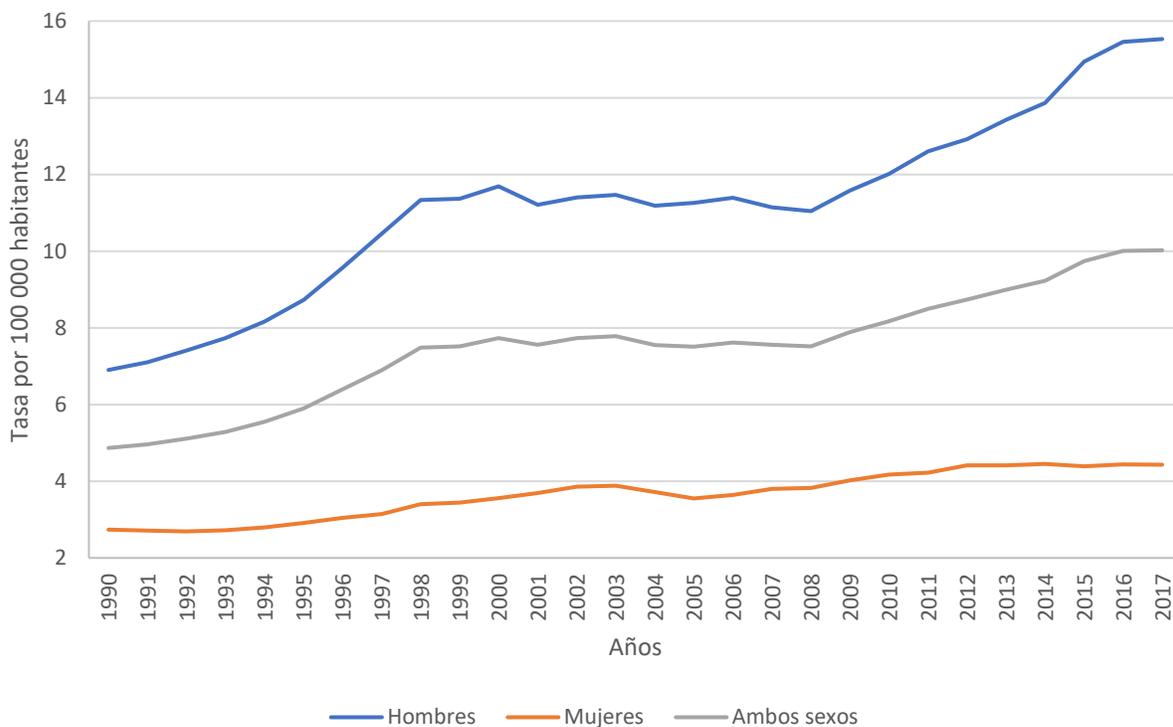
Panamá inicia con una tasa de mortalidad de 0.26 con aumentos graduales hasta que llevan a una tasa de 0.32 en 1999 con un posterior declive los 2 siguientes años en estudio, retornando al patrón hacia el alza, alcanzando la cúspide de la mortalidad reportada en Panamá el 2005 con una tasa de 0.37. Los años consecutivos toman un patrón decreciente exceptuando un pico en el 2010 con una tasa de 0.35, disminuyendo hasta el 2015 con una tasa de 0.26; finalizando el estudio con un patrón hacia el alza, finalizando el estudio con una tasa de 0.29 muertes por cada 100 000 hombres.

Mientras la población femenina permanece en casi un periodo de meseta con una tasa de 0.17 de 1990 al 1999, aumentado su tasa a 0.22 en el 2000 seguido de aumentos que llevan a la cúspide en de mortalidad femenina en el 2005 con una tasa de 0.27; reportándose en años consecutivos un patrón decreciente en los siguientes años, culminando el estudio con una tasa de 0.20.



**Gráfico N.º 8 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

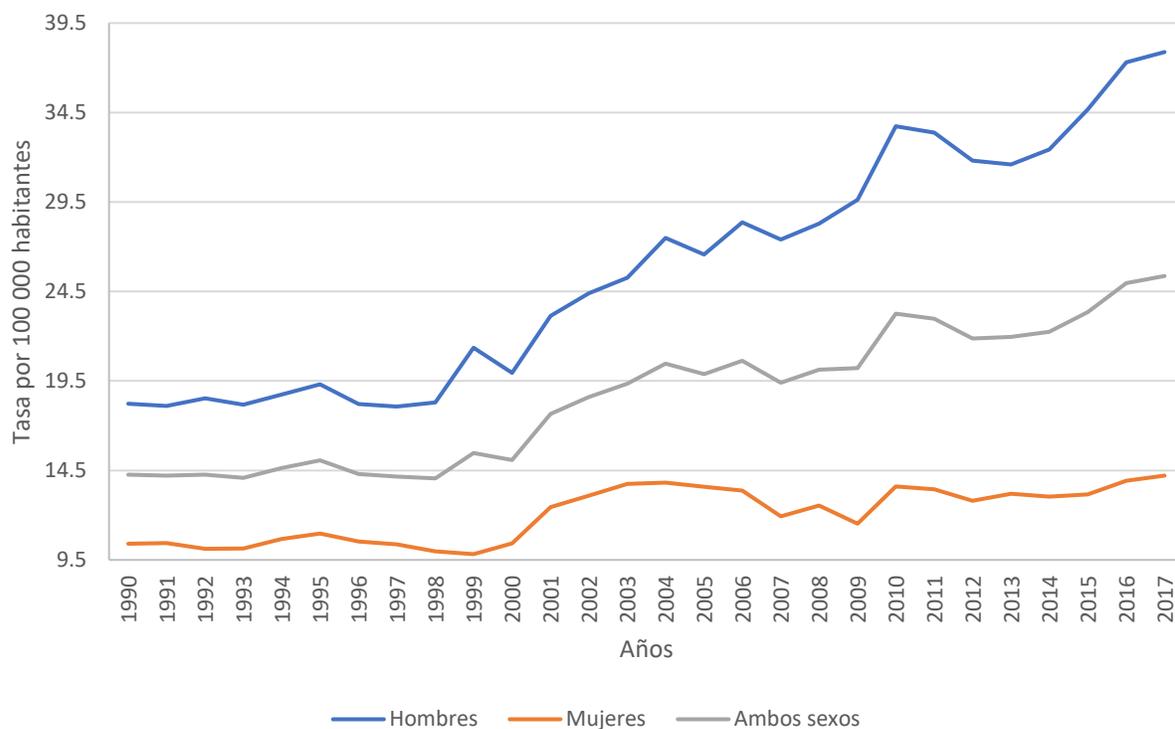
En Centroamérica, Costa Rica prevalece con las cifras de mortalidad más altas en Centroamérica durante todo el periodo en estudio, iniciando con una mortalidad de 0.55, y finalizando con 1 muerte por cada 100 000 habitantes. Panamá fue el país con segunda mayor cifra de mortalidad durante las primeras 2 décadas del estudio, reportando su mayor cifra en el 2005 con una mortalidad de 0.32. Belice se convierte a partir del 2012 en la nación centroamericana con mayor mortalidad, reportando en el 2017 una tasa de 0.3. Honduras también ascendió al tercer puesto en Centroamérica con mayor mortalidad en el 2012, reportando una tasa de 0.27, mientras que El Salvador, Nicaragua y Guatemala permanecen con indicadores en rangos muy cercano entre sí en cada periodo, y se mantienen como los países con menos cifras de mortalidad reportadas durante todo el periodo en estudio.



**Gráfico N.º 9 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Belice reporta que la población femenina permaneció en casi un periodo de meseta por los primeros 4 años del estudio con una tasa de 2.7 AVP por cada 100 000 mujeres, incrementando paulatinamente hasta el 2009 en donde alcanzo una tasa de 4.02, con leves aumentos hasta alcanzar en el 2017 una tasa de 4.42.

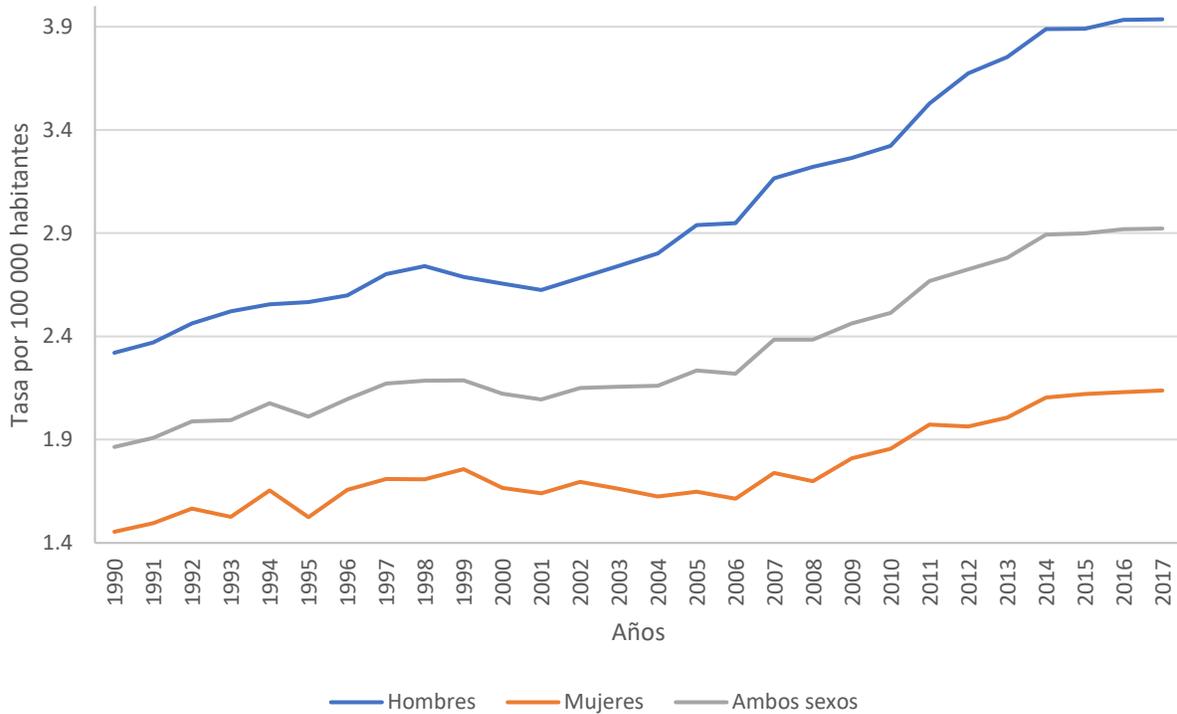
En cuanto a la población masculina, inicia el periodo en estudio con 6.90 muertes por cada 100 000 hombres, aumentando paulatinamente hasta alcanzar en 1998 una tasa de 11.33, seguido de un periodo de meseta hasta el 2010 que reporta una tasa de 12 seguido de incrementos escalonados que llevan al finalizar el periodo en estudio a una tasa de 15.53.



**Gráfico N.º 10 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

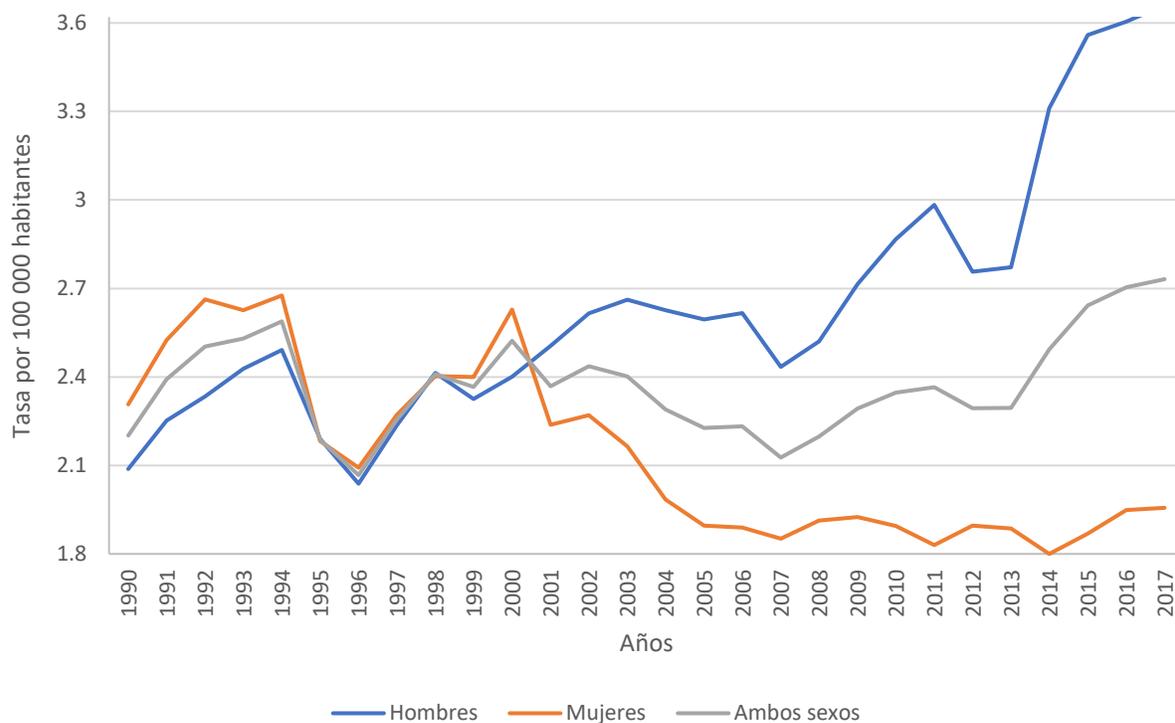
Durante la primera década en estudio la población femenina en Costa Rica mantuvo cifras en una meseta de 10.40 AVP por cada 100 000 mujeres, hasta el 2001 cuando alcanza una tasa de 12.45; en años consecutivos las tasas aumentan y permanecen en un rango de 13.03 a 13.92 a excepción de un declive entre el 2007 a 2009, para finalizar el periodo en estudio con un patrón hacia el alza con una tasa de 14.20 AVP.

Mientras la población masculina reporto los primeros 8 años en estudio tasas entre 18.06 y 18.74, alcanzando una tasa de 21.35 AVP en 1999, y un descenso en el 2000 con 19.95, seguido de un comportamiento hacia el alza que lleva a una tasa de 33.73 en 2011 y a un descenso los siguientes 3 años; para continuar un patrón hacia alza finalizando en 2017 con una tasa de 37.88.



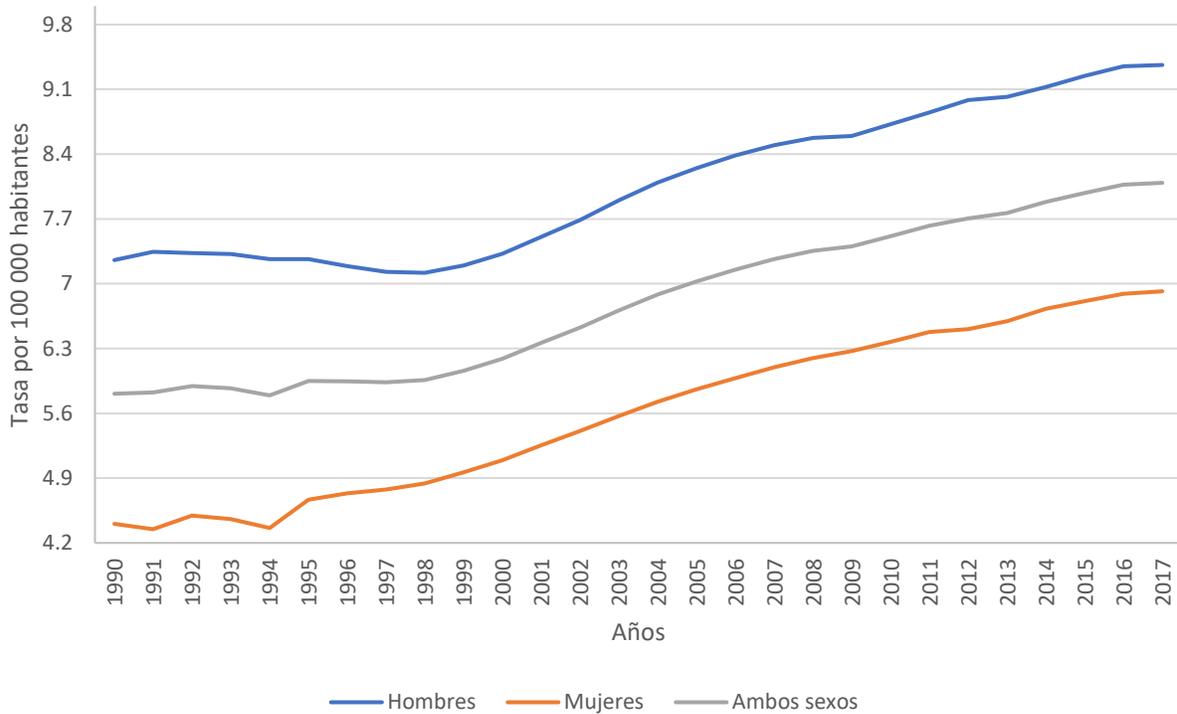
**Gráfico N.º 11 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

El Salvador reporta incrementos leves en las tasas de AVP en la población femenina y masculina, reportándose en mujeres un incremento gradual, al iniciar el estudio con una tasa de 1.45 y reportar en 1990 y 2000 tasa de 1.66 y 1.85 AVP por cada 100 000 mujeres, respectivamente. En periodos posteriores continua un incremento escalonado en la tasa de AVP, hasta alcanzar un periodo de meseta en los últimos 4 años en estudio, culminando con una tasa de 2.13. En cuanto a la población masculina, inicia con una tasa de 2.32 y en periodos posteriores continua con leves incrementos, hasta alcanzar una tasa de en el 2017 de 3.89 AVP por cada 100 000 hombres.



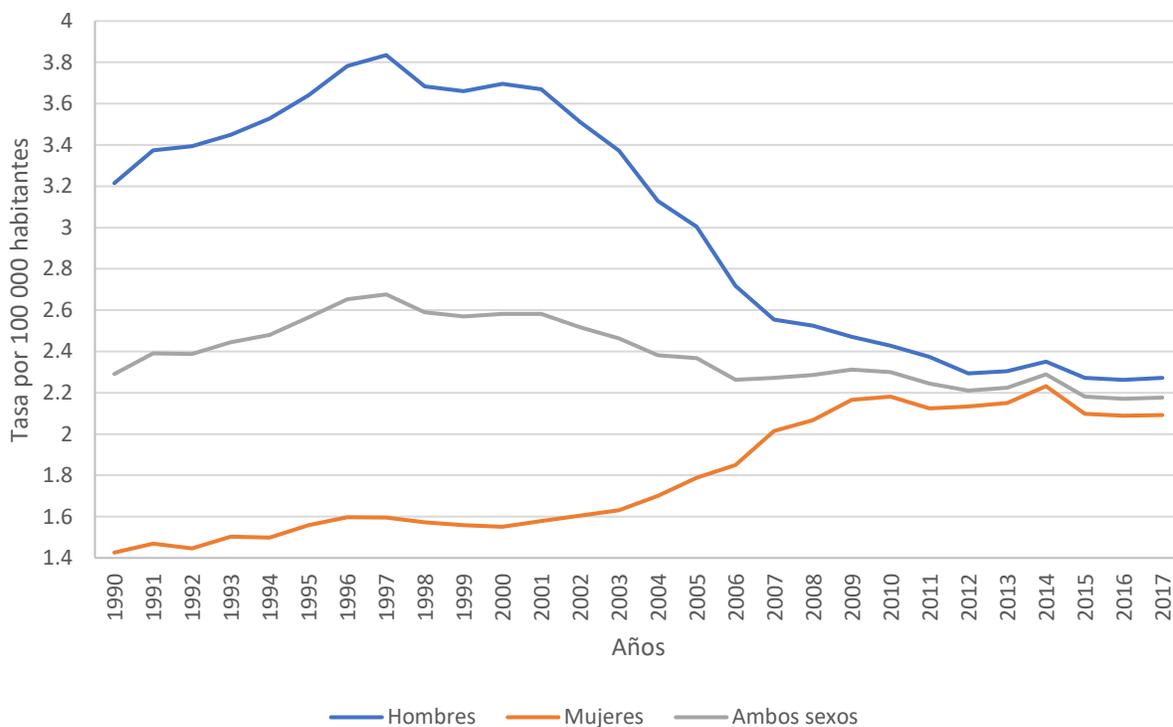
**Gráfico N.º 12 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Se observa que en Guatemala hubo una transición en el predominio de AVP siendo liderado por la población femenina durante la primera década del estudio, y posteriormente por población masculina; iniciando el estudio con una tasa de 2.3 AVP por cada 100 000 mujeres, y finalizando el periodo en estudio con una tasa de 1.95. En comparación a población masculina inicia el estudio con una tasa de 2.2 y al igual que la población femenina, sus AVP aumentan paulatinamente hasta el periodo entre 1995 y el 2000 en que ambos sexos cursan con cifras cercanas entre sí pero aun así mayores en la población femenina, hasta el 2001 que alcanza se reporta en hombres una tasa de 2.50 en comparación a 2.23 en mujeres, tomando un patrón hacia la alza hasta finalizar el periodo en estudio con una tasa de 3.66 AVP por cada 100 000 hombres.



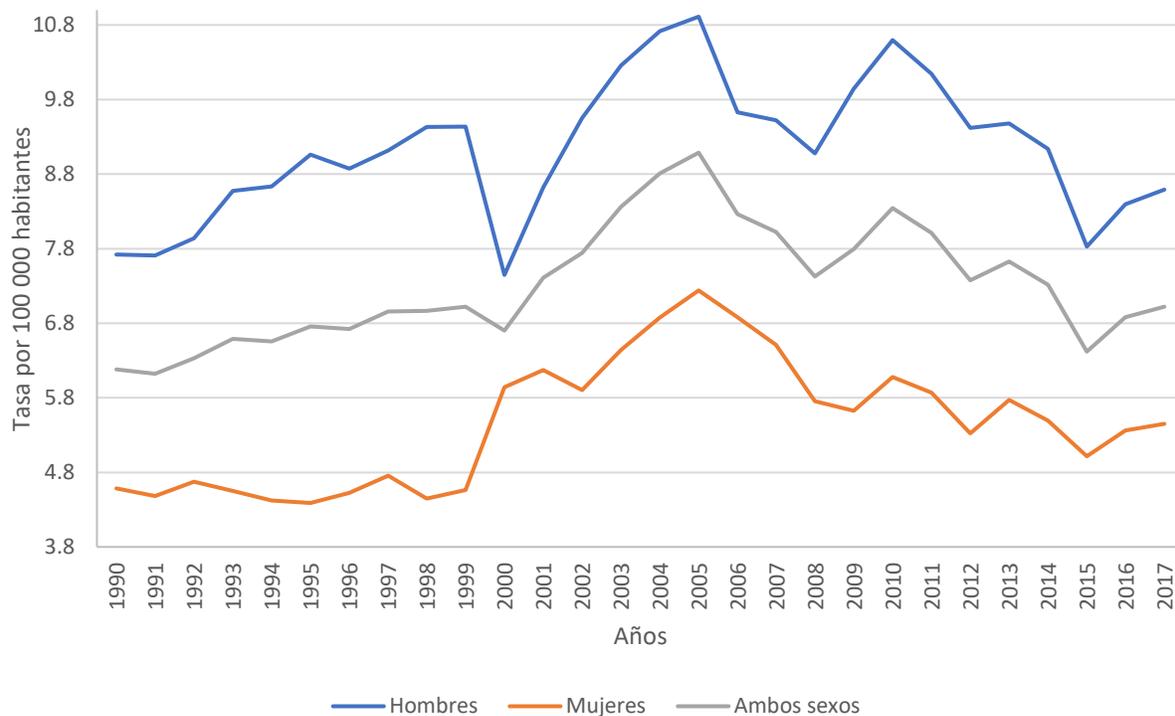
**Gráfico N.º 13 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En Honduras se reporta que, durante la primera década en estudio, la población masculina permaneció con tasas de AVP entre un rango de 7.11 a 7.34, casi en un periodo de meseta hasta el 2001 que alcanzo 7.5 y continuo hasta periodos posteriores con incrementos escalonados hasta el 2017 con incremento a una tasa de 9.36. En cuanto a la población femenina, permaneció los primeros 4 años del estudio en casi un periodo de meseta, hasta 1995 en adelante en donde ocurre un incremento paulatino en las cifras de AVP, culminando el 2017 con una tasa de 6.91 por cada 100 000 mujeres.



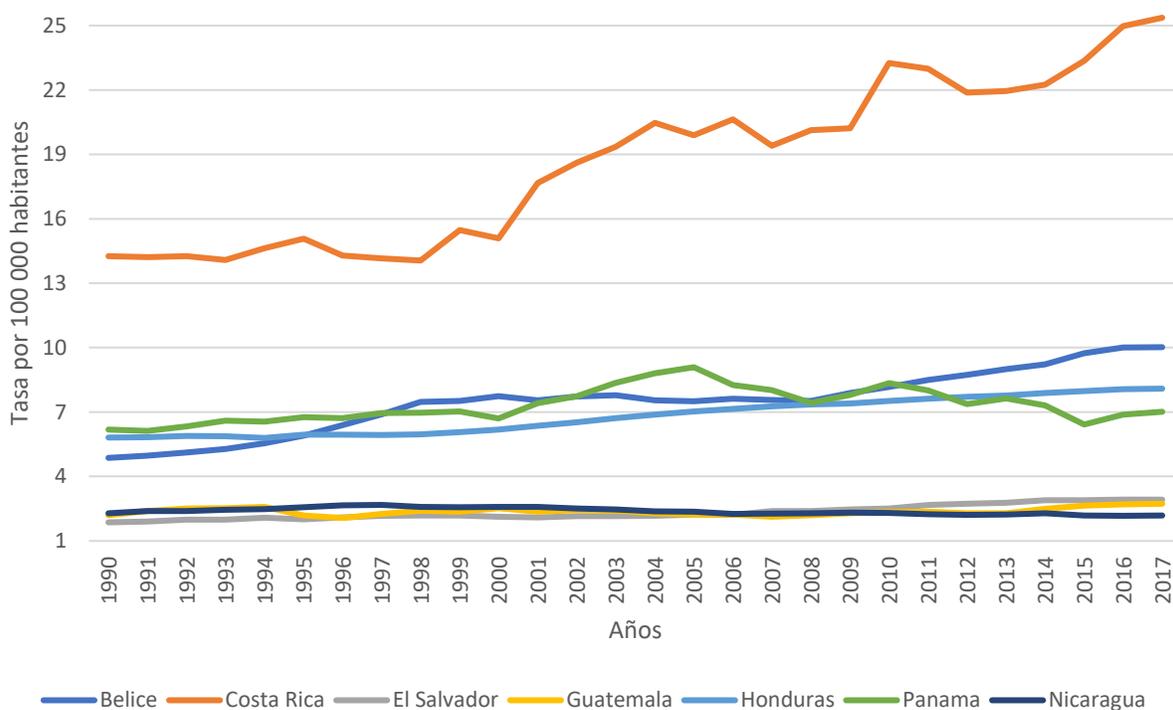
**Gráfico N.º 14 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En Nicaragua durante el periodo en estudio se reportan tasas mayores en población masculina que en población femenina, acercándose las cifras de ambos sexos a partir del 2011; reportándose un incremento en los de AVP en población femenina, que paso en 1990 de una tasa de 1.42 AVP por cada 100 000 habitantes, e incrementos paulatinos a excepción del periodo entre 1995 y el 2000, a un comportamiento hacia la alza en 2001 que culmina en el 2014 con una tasa de 2.23, finalizando los últimos 3 años del en meseta con una tasa de 2.09 en el 2017; en comparación los hombres inicia en 1990 con una tasa de 3.21 hasta llegar a una tasa de 3.98 en 1998, siendo la cifra más alta reportada, para posteriormente tomar un patrón decreciente y un periodo de meseta en los últimos 3 años reportados, culminando el 2017 con una tasa de 2.3.



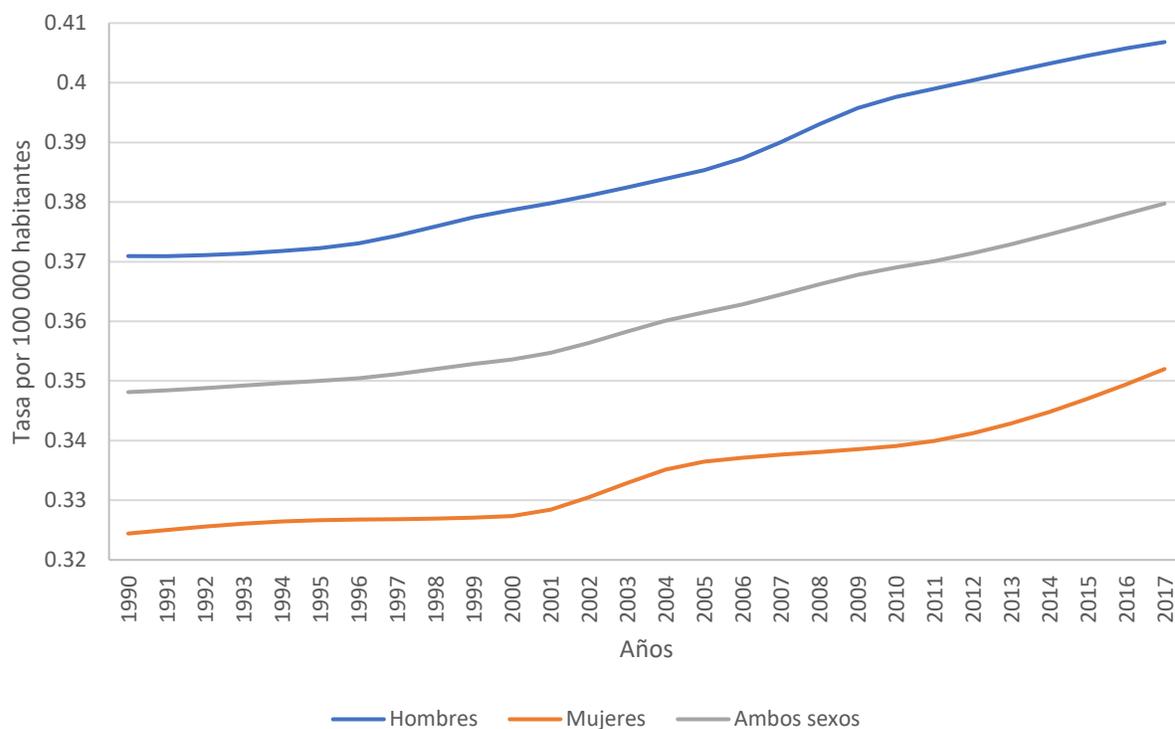
**Gráfico N.º 15 Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Panamá reporta poca fluctuación en las tasas de AVP de la población femenina hasta el año 2000 con una tasa de 5.94 en comparación a 1999 con 4.56; alcanza el pináculo de AVP en el 2005 con 7.23 para continuar con un patrón decreciente, culminando en el 2017 con una tasa de 5.44 AVP por cada 100 000 mujeres; mientras la población masculina inicia el periodo en estudio con una tasa de 7.72 AVP por cada 100 000 hombres, con un aumento paulatino hasta 1999; y posteriormente presenta una disminución en el año 2000 con una tasa de 7.44, para continuar con un retorno a un patrón hacia el alza culminando con el pináculo de la tasa de AVP en población masculina, con 10.91 en el 2005. Los años consecutivos presenta un patrón decreciente finalizando el estudio en 2017 una tasa de 8.59.



**Gráfico N°16. Tasa estandarizada de años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

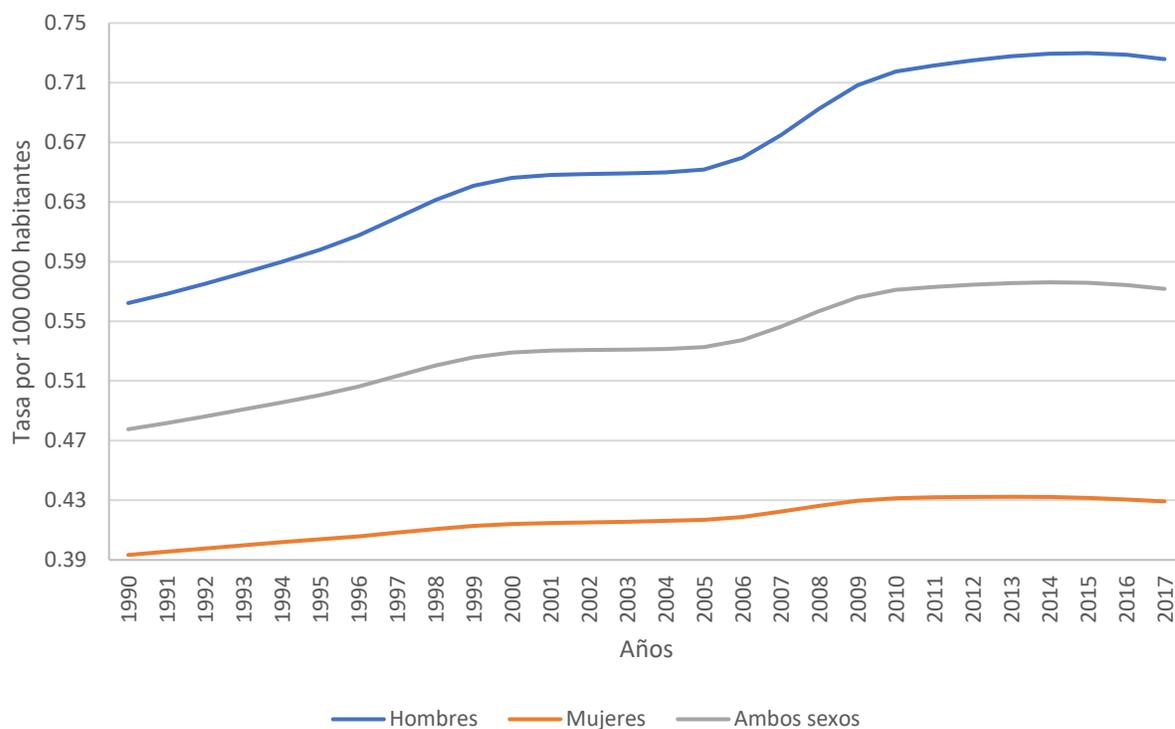
Costa Rica reporto durante todo el periodo en estudio las mayores tasas de AVP de la región, iniciando el estudio con 14.25 y finalizando con 25.36; teniendo con segunda mayor tasa, Panamá, hasta el 2007 exceptuando el periodo entre 1998 y el 2000 quien tomo la posición Belice, país que ha tomado el segundo nivel más alto de AVP en Centroamérica desde el 2011 con una tasa de 8.74. Además, se observa que a partir del 2011 Honduras toma el tercer lugar con mayoría de AVP dejando a Panamá en el cuarto lugar continuando con un patrón decreciente finalizando el periodo en estudio con una tasa de 7.02. En comparación, el Salvador, Nicaragua y Guatemala, han permanecido durante todo el periodo en estudio con indicadores en rangos muy cercanos entre sí reportando para el 2017, tasas de 1.86, 2.29 y 2.20 por cada 100 000 habitantes, respectivamente.



**Gráfico N.º 17 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En la figura anterior se observa las tasas de AVAD en Belice, en que la población femenina permanece en un periodo de meseta de 1990 hasta el 2003 con una tasa de 0.32, hasta alcanzar 0.33 en el 2004 y continuar con esta cifra así hasta el 2011, aumentando en los 4 años consecutivos a una tasa de 0.34 y finalizar el 2017 con una tasa de 0.35 AVD por cada 100 000 mujeres.

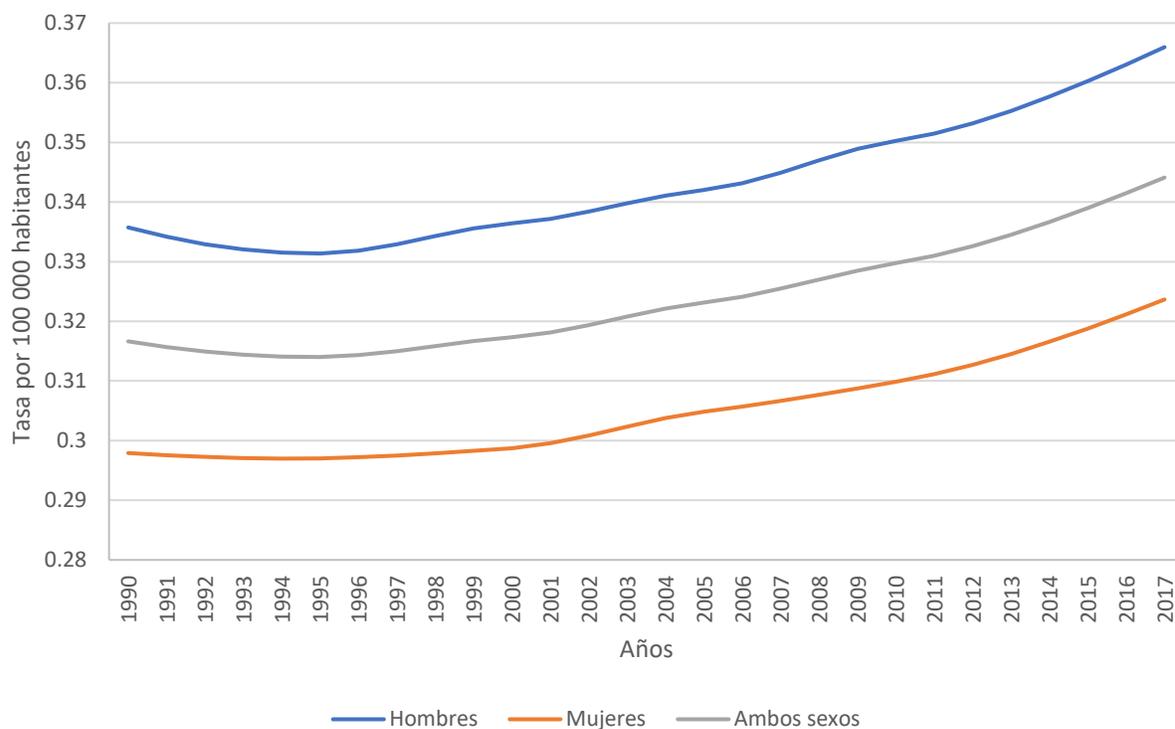
La población masculina también ha permanecido con cifras similares por varios periodos e incrementos paulatinos, aunque leves. Reportándose una tasa de 0.37 AVD por cada 100 000 hombres durante 1990 a 1997, con un posterior incremento a 0.38 desde 1998 al 2004. Con 2 incrementos finales alcanzando una tasa de 0.39 desde el 2007 al 2011, y culminando los últimos 6 años del periodo en estudio con una tasa de 0.4.



**Gráfico N.º 18 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Se observa en Costa Rica, que la población femenina ha mantenido tasas más bajas que la población masculina durante todo el periodo en estudio, presentando incrementos anuales leves que llevaron a una tasa de 0.39 AVD por cada 100 000 mujeres en 1990, a 0.43 en el 2017.

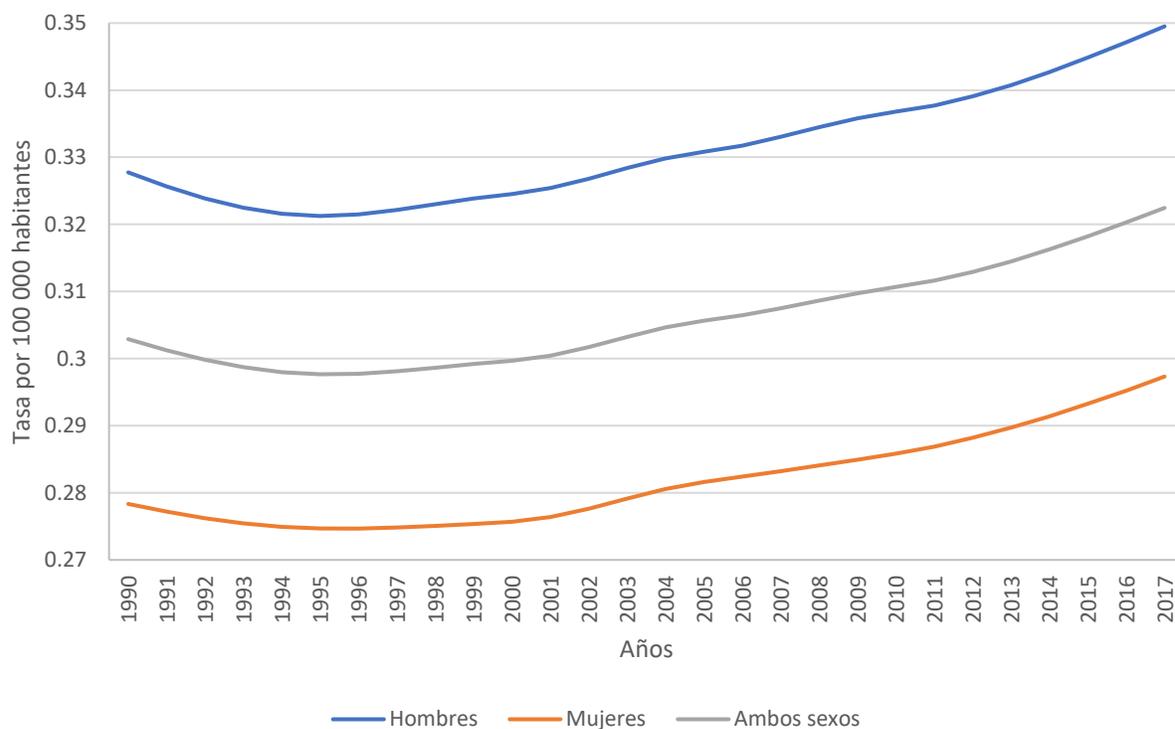
En cuanto a la población masculina, se observan 2 periodos con prominentes aumentos en sus tasas; siendo el primero durante la primera década en estudio en donde paso de una tasa de 0.56 en 1990 a 0.64 en el 2000, para permanecer en un periodo de meseta hasta el 2005, con un segundo incremento a partir del 2006 que culmina en el 2011 con una tasa de 0.72 AVD por cada 100 000 hombres, cifra que se ha mantenido hasta finalizar el periodo en estudio.



**Gráfico N.º 19 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

El Salvador reporta durante el periodo en estudio incrementos leves en las tasas, observándose que la población masculina se mantuvo con una tasa de 0.33 desde 1990 hasta el 2002, hasta alcanzar una tasa de 0.36 AVD por cada 100 000 hombres en el 2017.

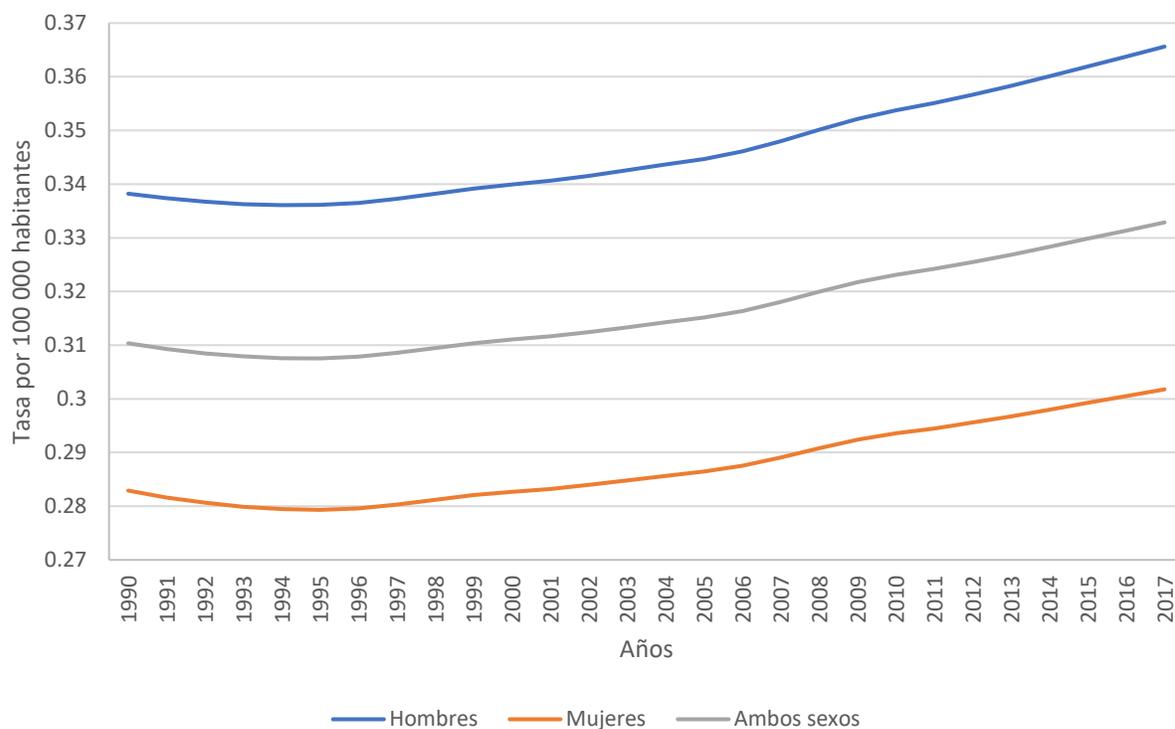
Mientras que la población femenina permaneció con una tasa de 0.30 desde 1990 hasta el 2010, con un posterior aumento que culminó con una tasa de 0.32 AVD por cada 100 000 mujeres en el 2017.



**Gráfico N.º 20 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Guatemala presenta durante el periodo en estudio, que la población masculina permaneció con una tasa de 0.32 de 1990 al 2003, seguido de una tasa de 0.33 a partir del 2004 hasta el 2011; hasta alcanzar el pináculo al finalizar el periodo en estudio con una tasa de 0.35 AVD por cada 100 000 hombres.

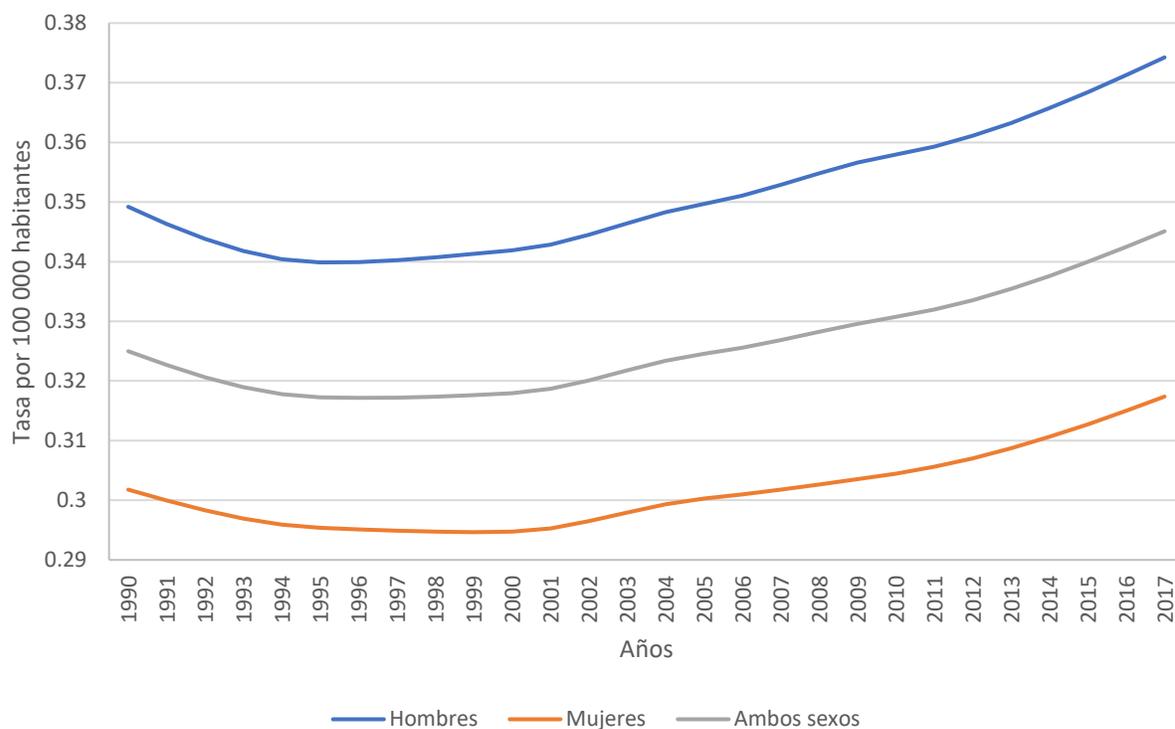
En cuanto a la población femenina, permaneció en una tasa de 0.28 desde 1990 hasta el 2009, y cuanto desde el 2010 hasta el 2015 con una tasa de 0.29; finalizando los últimos 2 años en estudio con una tasa de 0.30 AVD por cada 100 000 mujeres.



**Gráfico N.º 21 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En Honduras se aprecia que de 1990 al 2005 la población masculina permanece con una tasa de 0.34 AVD por cada 100 000 hombres, con incrementos paulatinos hasta llegar al pináculo de sus cifras reportadas en el 2017 con una tasa de 0.37.

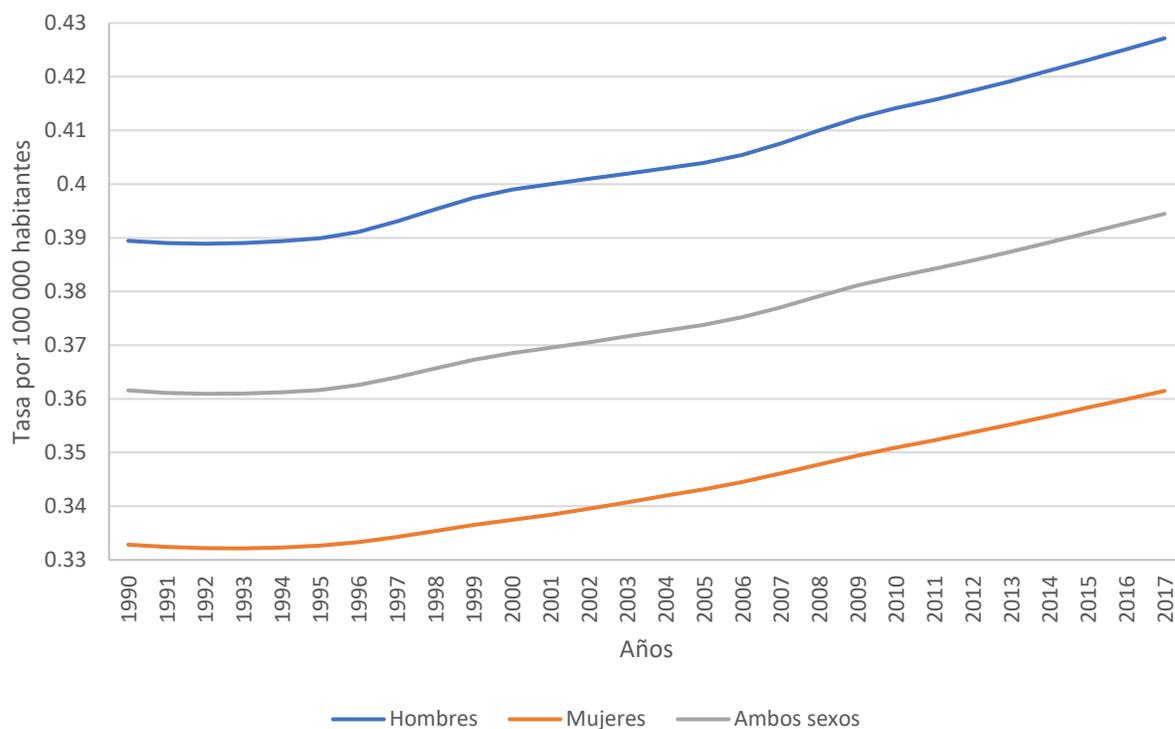
En cuanto a la población femenina se reporta una tasa de 0.28 desde 1990 hasta el 2003; continuando con incrementos leves hasta alcanzar el ápice en tasa el 2017 con 0.30 AVD por cada 100 000 mujeres.



**Gráfico N.º 22 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

En el pueblo nicaragüense se logra apreciar incrementos discretos y paulatinos en las tasas en la población masculina; reportándose desde 1990 al 2003 una tasa de 0.34 AVD por cada 100 000 hombres, seguido de incrementos leves hasta alcanzar su mayor cifra en el 2017 con 0.37 AVD por cada 100 000 hombres.

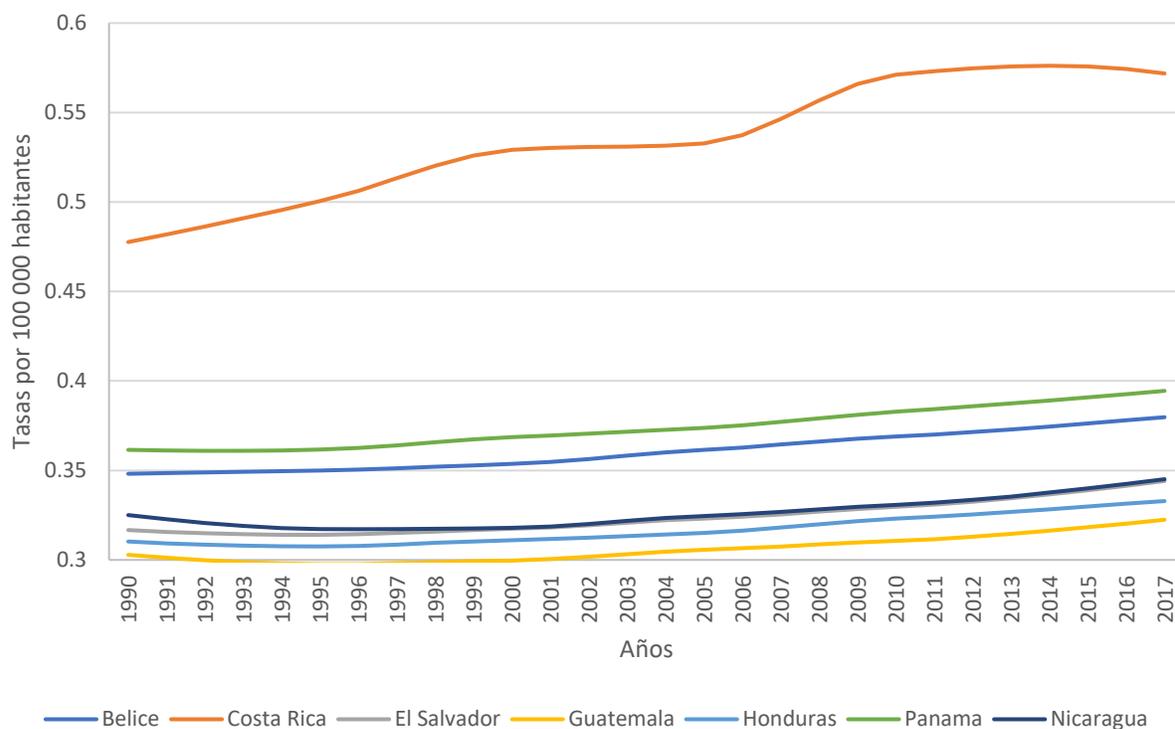
En cuanto a la población femenina, se reporta que inicio el periodo en estudio con una tasa de 0.30 AVD por cada 100 000 mujeres para descender a 0.29 hasta el 2005 en donde retorna a una tasa 0.30, llegando a su cifra más alta en el 2017 con 0.32.



**Gráfico N.º 23 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

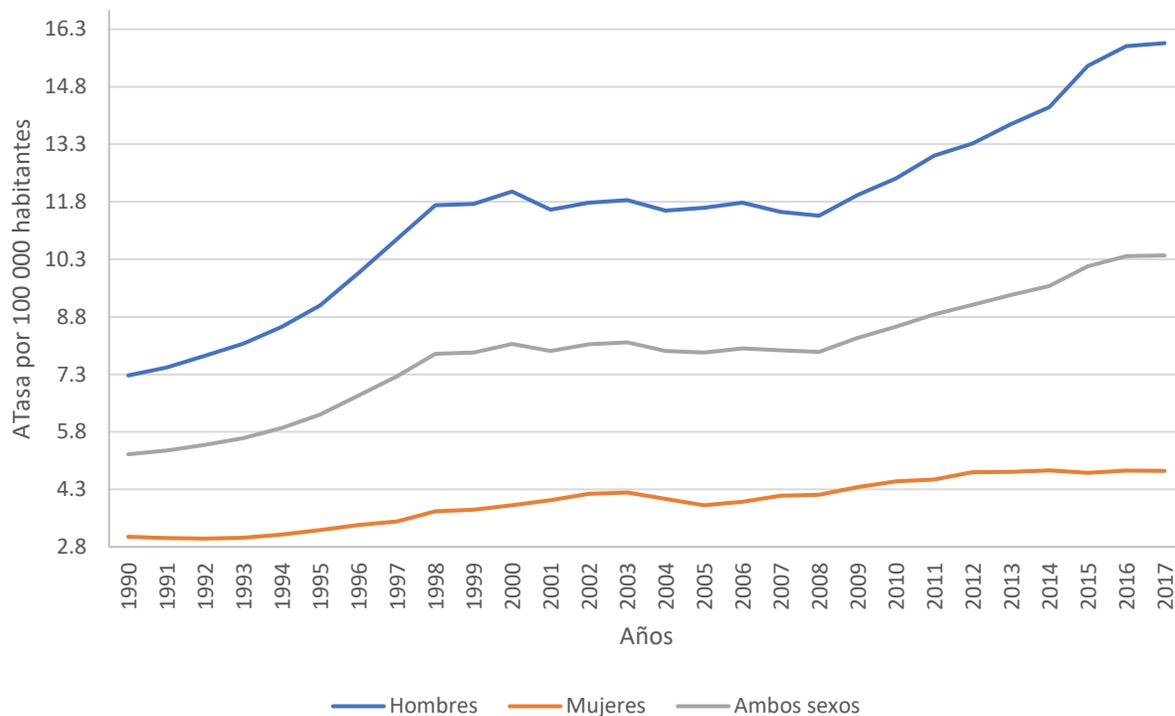
La figura anterior muestra la tasa de AVD en Panamá, en donde se describe que la población femenina permaneció con tasas menores que la población masculina, reportándose una tasa de 0.33 AVD por cada 100 000 mujeres desde 1990 hasta el 1997, posteriormente manteniendo una tasa de 0.34 los siguientes 8 años, para finalizar el periodo en estudio con una tasa de 0.36 en el 2017.

Mientras que la población masculina, inicia en 1990 con una tasa de 0.39 AVD por cada 100 000, cifra que permanece hasta 1997. Con posteriores aumentos hasta alcanzar una tasa de 0.42 AVD por cada 100 000 hombres en el 2017, siendo la cifra más alta reportada en esta población durante todo el periodo en estudio.



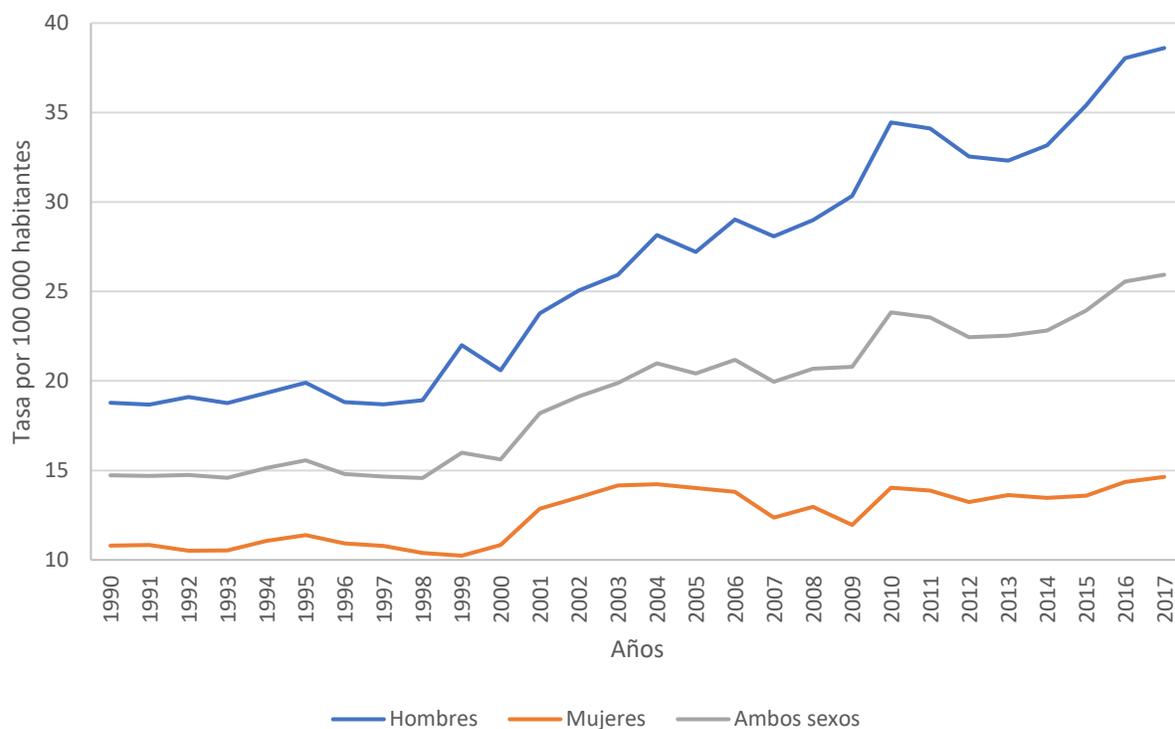
**Gráfico N.º 24 Tasa estandarizada de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Costa Rica presenta en el periodo en estudio las tasas más altas, iniciando con una tasa de 0.47 AVD, culminando en 2017 con 0.57; Panamá y Belice permanecen a lo largo del periodo en estudio como el segundo y tercer país respectivamente con mayores indicadores, Panamá iniciando en 1990 con una tasa de 0.36 y Belice con una tasa de 0.34, para posteriormente reportar tasas de 0.40 y 0.38 respectivamente en el 2017. Además, si analizamos las cifras por décadas y a la finalizar el periodo en estudio, podemos apreciar que Nicaragua ha permanecido como la cuarta región con mayores indicadores finalizando el 2017 con una tasa de 0.35, y El Salvador como la quinta región, finalizando en el 2017 con una tasa de 0.35, seguido de Honduras y por último Guatemala, con tasas de 0.33 y 0.32 respectivamente para el 2017.



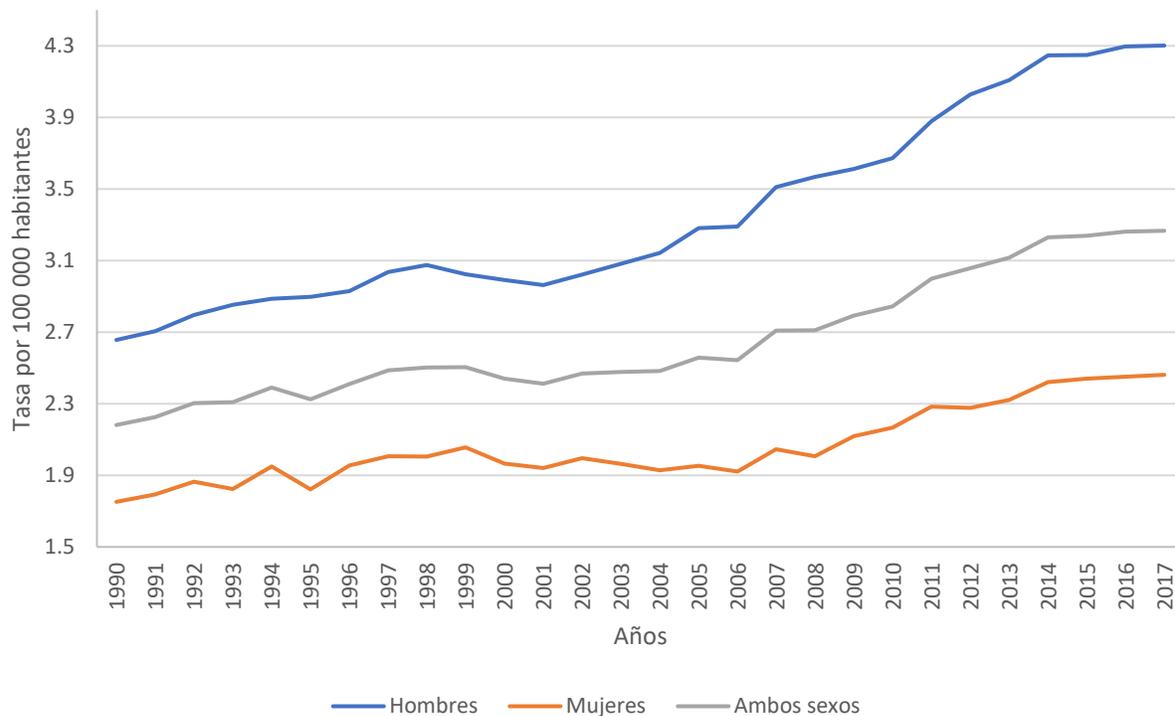
**Gráfico N.º 25 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Belice de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

La población femenina de Belice reporta tasas menores a la población masculina; iniciando el periodo en estudio con una tasa de 3.06, aumentando paulatinamente, alcanzando la mayor cifra en su tasa en el 2014 con 4.8 AVAD por cada 100 000 mujeres, reportando poca fluctuación en sus tasas hasta culminar el estudio en el 2017 con una tasa de 4.78 AVAD por cada 100 000 mujeres. Mientras la población masculina posee dos periodos de incremento, pasando de 1990 con una tasa de 7.27 AVAD por cada 100 000 hombres a una tasa de 11.71, continuando en los periodos posteriores con cifras poco fluctuantes hasta el 2008 que finaliza con una tasa de 11.44; para continuar con un patrón hacia el alza que permanece hasta finalizar el periodo en estudio con una tasa de 15.94.



**Gráfico N.º 26 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Costa Rica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

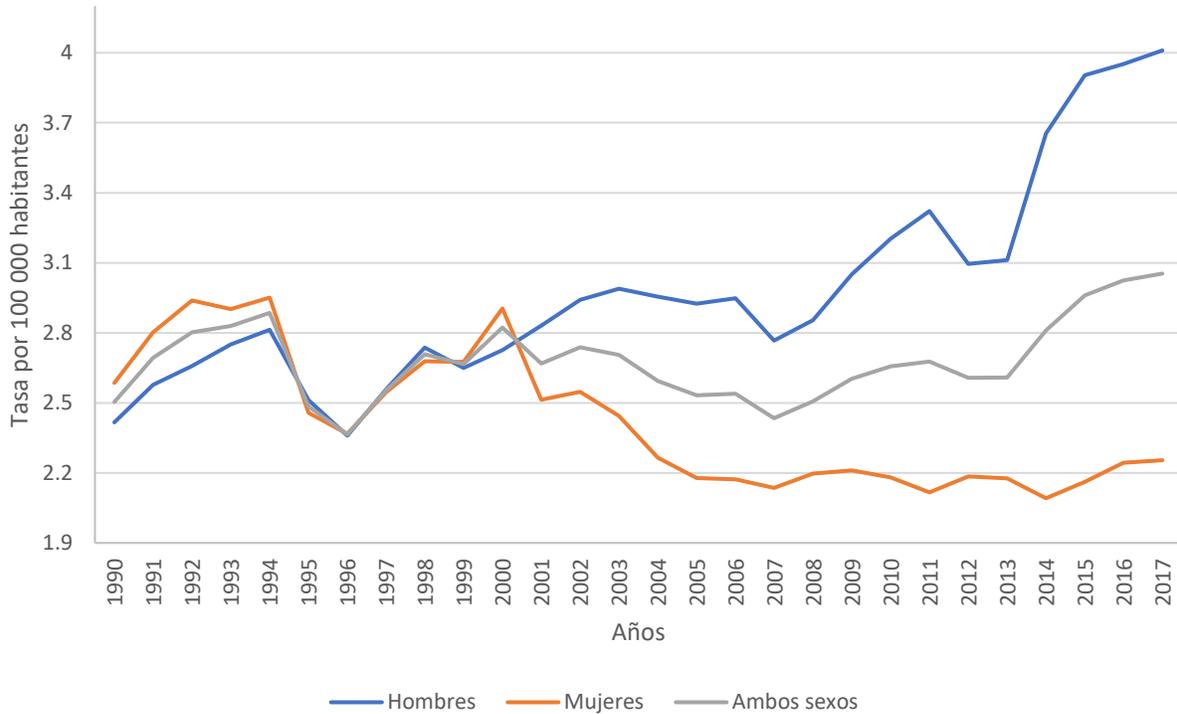
La población femenina de Costa Rica reporta poca fluctuación de cifras la primera década del estudio, reportando en 1990 una tasa de 10.80 AVAD y culminar el 2000 con una tasa 10.8, seguido de 12.86 en el 2001, reportando cifras similares hasta el 2006 seguido de un declive en 2007 de 12.35, para culminar con patrón hacia el alza reportando al finalizar el estudio una tasa de 14.63 AVAD. Los hombres reportan poca fluctuación los primeros 8 años en estudio, reportado en 1990 una tasa de 18.78 AVAD y culminando en 1998 con una tasa de 18.93 AVAD por cada 100 000 hombres, reportando un patrón hacia el alza hasta el 2010 alcanzando una tasa de 34.45 con un declive del 2011 a 2014 que lleva a un patrón creciente hasta culminar el estudio en 2017 con una tasa de 38.60.



**Gráfico N.º 27 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, El Salvador de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

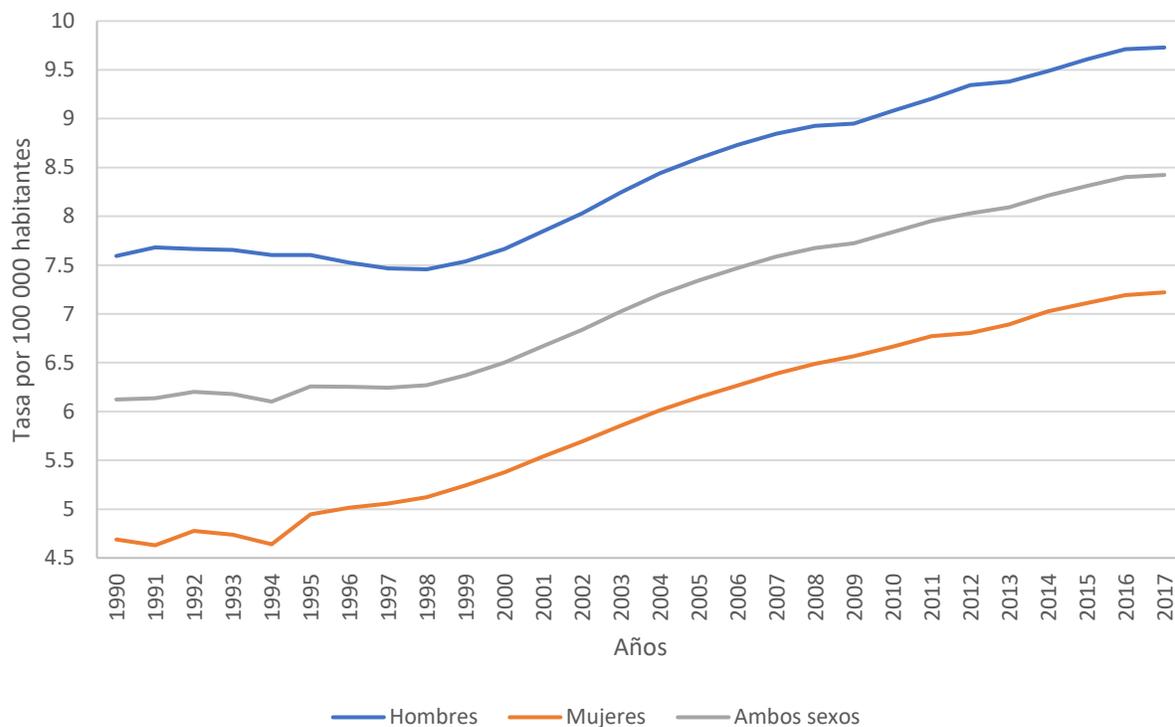
Se reporta en población femenina del Salvador en 1990 una tasa de 1.75 AVAD por cada 100 000 con incrementos graduales que llevan a una tasa de 1.95 en 1996, permaneciendo hasta el 2008 en con tasas en un rango de entre 1.9 a 2, finalizando el periodo en estudio con un patrón hacia el alza y una tasa de 2.5 en 2017.

La población masculina presenta un patrón hacia la alza más lineal y constante, iniciando el estudio con una tasa de 2.65 e incrementando a una tasa de 3 y 3.67 en las dos décadas consecutivas respectivamente para finalizar en 2017 con una cifra de 4.3 AVAD por cada 100 000 hombres.



**Gráfico N.º 28 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Guatemala de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

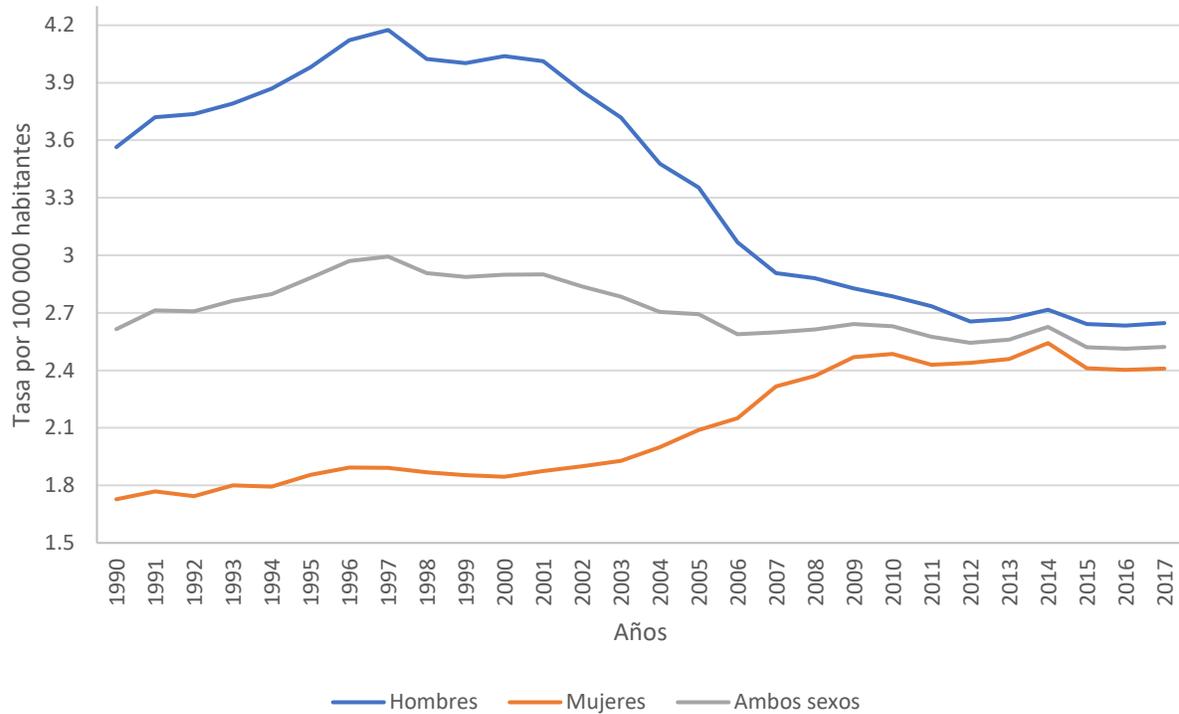
Guatemala reporta tasas más altas en la población femenina en comparación a los masculinos durante 1990 a 1997 y 1999 al 2000, reportando al finalizar ambos periodos tasas de 2.55 y 3 AVAD por cada 100 000 mujeres, encontrándose a partir del 2001 un patrón decreciente en la población femenina seguido de un periodo de meseta con tasas de 2.1 entre el 2005 al 2015, culminando con un incremento al finalizar el estudio al registrar una tasa de 2.3 en 2017. En comparación la población masculina lidera los AVAD a partir del 2001, reportando aumentos en las tasas anuales reportadas hasta finalizar el estudio, exceptuando 2012 y 2013; para finalizar el estudio en 2017 con una tasa de 4 AVAD por cada 100 000 hombres.



**Gráfico N.º 29 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Honduras de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

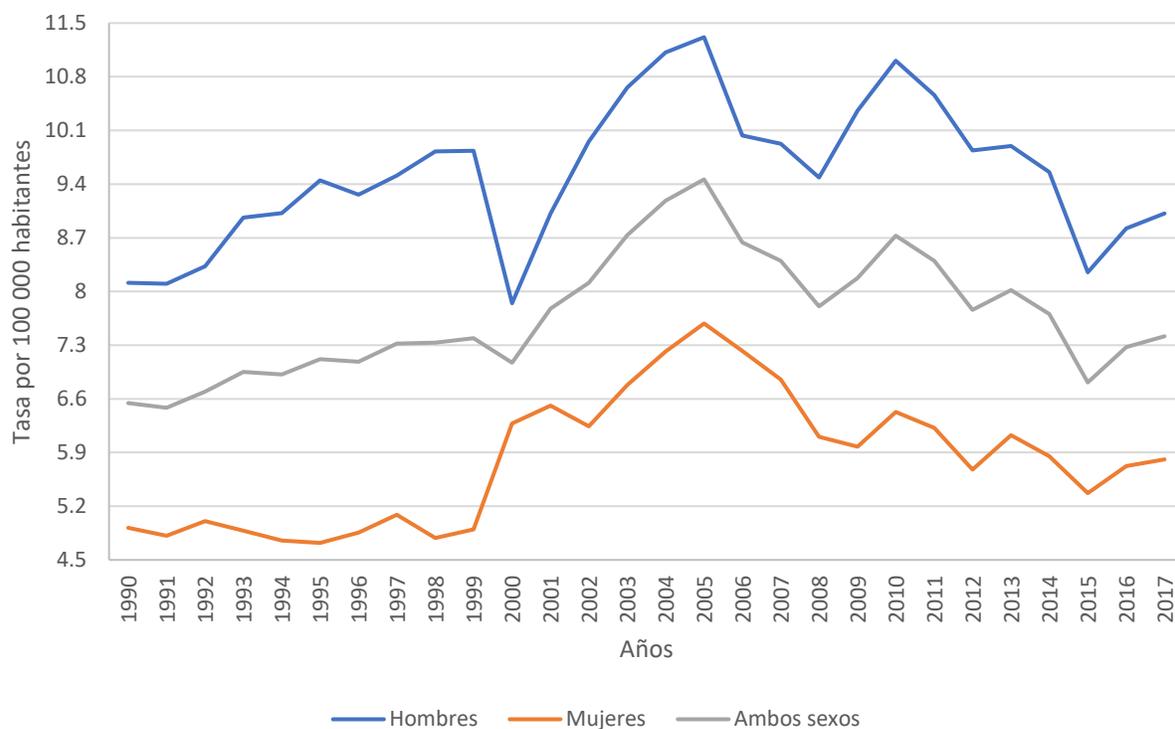
En Honduras se aprecia que la población masculina permanece en un periodo de meseta la primera década en estudio, iniciando en 1990 con una tasa de 7.59 y culminando en el año 2000 de 7.66 AVAD por cada 100 000 hombres, para posteriormente continuar con un patrón hacia el alza ininterrumpido, alcanzando en el 2010 una tasa de 9.07, finalizando en el 2017 con una tasa de 9.72.

En comparación la población femenina permanece con cifras de entre 4.63 a 4.73 durante los primeros 4 años del periodo en estudio para continuar con un patrón hacia el alza hasta culminar el periodo en estudio con una tasa de 7.22 AVAD por cada 100 000 mujeres en el 2017.



**Gráfico N.º 30 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Nicaragua de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

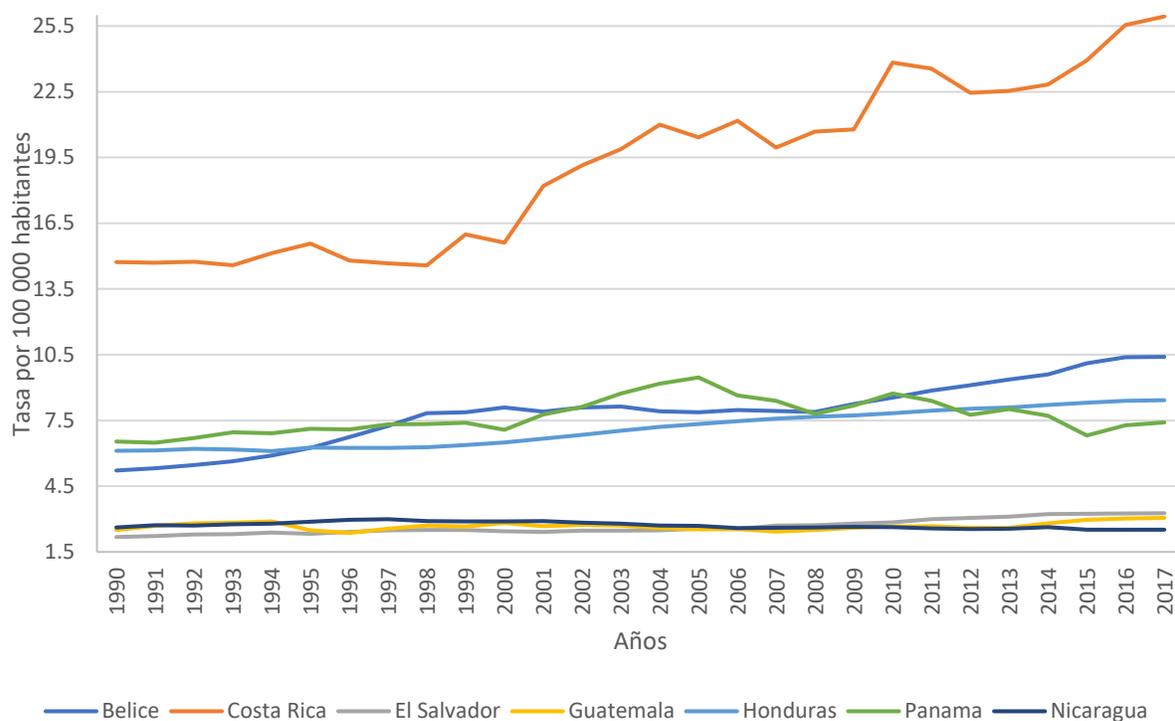
La población femenina de Nicaragua reporta una tasa de 1.73 en 1990 con incremento a 1.8 AVAD, continuado en años consecutivos con leves incrementos hasta 2009 al alcanzar 2.47 AVAD por cada 100 000 mujeres, manteniendo en años consecutivos tasas en un rango similar y así finalizar en 2017 con una tasa de 2.41. Mientras la población masculina reporta en 1990 con una tasa de 3.56 seguido de un patrón hacia el alza que culmina en 1997 con la tasa más alta reportada durante todo el periodo en estudio de 4.17, continuando un periodo de poca fluctuación de 1998 al 2001 reportando 4 AVAD por cada 100 000 hombres; para así continuar con un patrón decreciente hasta el 2012 reportando poca fluctuación hasta finalizar el estudio en 2017 con una cifra de 2.64 AVAD por cada 100 000 hombres.



**Gráfico N.º 31 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora según sexo, Panamá de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Panamá reporta una tasa de 8 AVAD por cada 100 000 hombres en 1990 seguido de incrementos paulatinos hasta alcanzar en 1999 una tasa de 9.83 y un declive en el 2000 registrando 7.84 AVAD; incrementando en años consecutivos las tasas hasta reportar una tasa de 11.32 en 2005 para así culminar el periodo en estudio con un patrón decreciente que registra un pico en 2010 de 11 AVAD, para terminar el estudio con una tasa 9 AVAD por cada 100 000 hombres.

La población femenina permanece con poca fluctuación los primeros 9 años del estudio, reportando una tasa de 4.89 en 1990, seguido de un incremento del 2000 a 2005 cuando reporta la mayor tasa registrada en esta población, 7.58 AVAD por cada 100 000 mujeres. Finalizando el estudio con un patrón decreciente, reportando una tasa de 5.81 en 2017.



**Gráfico N.º 32 Tasa estandarizada de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Costa Rica reportó las mayores cifras de AVAD en la región, con una tasa de 14.73 en 1990 y en 2017, 25.93 AVAD por cada 100 000 habitantes. La segunda mayor cantidad de AVAD se registró en Panamá entre 1990 a 1997 y del 2002 al 2007, finalizando ambos periodos con tasas de 7.32 y 8.4 respectivamente, y por Belice entre 1998 al 2000 con una tasa de 7.9 al finalizar este periodo, tomando definitivamente esta posición a partir del 2008, reportando en 2017 una tasa de 10.40 AVAD. Honduras cae en tercera posición al finalizar el estudio con una tasa de 8.42; La quinta posición de 1990 al 2006 pertenece a Nicaragua y 1992 a 1994 a Guatemala, y los últimos 10 años en estudio por El Salvador, finalizando con 3.26 AVAD por cada 100 000 habitantes en 2017, en comparación a tasas de 3.05 en Guatemala y 2.52 en Nicaragua para el mismo año.

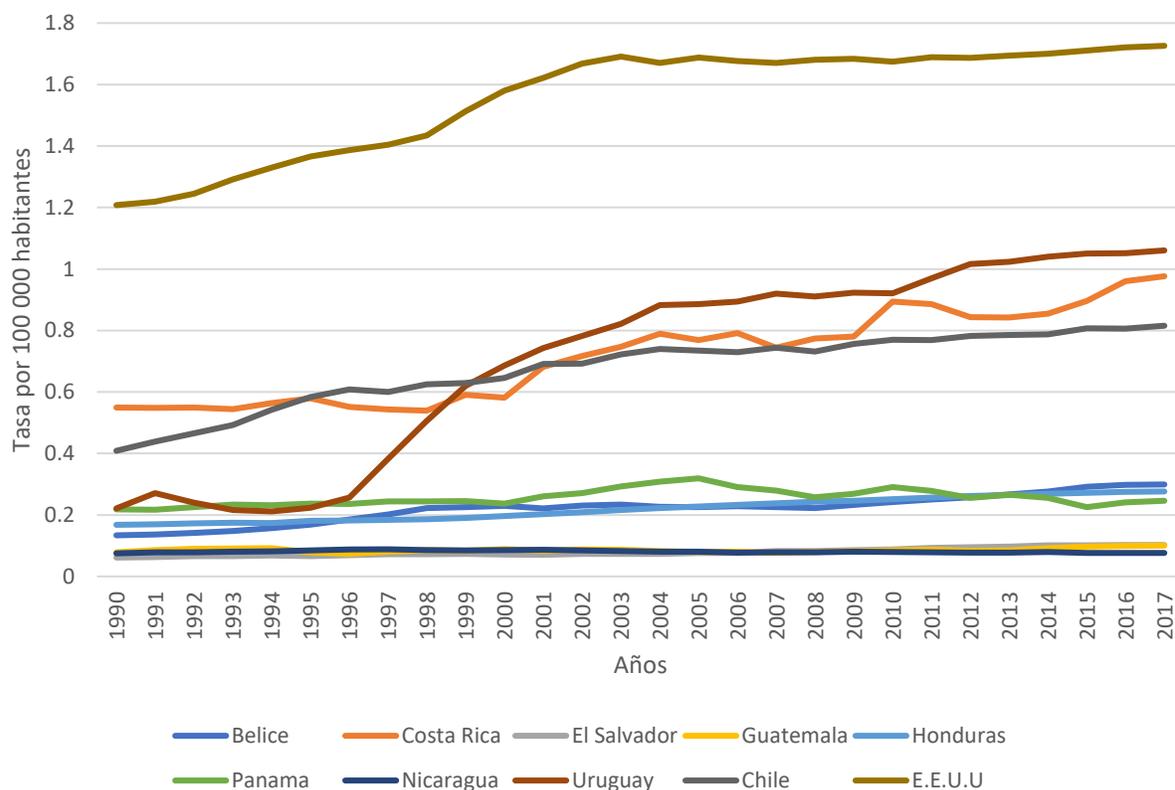
**CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE  
RESULTADOS**

## **5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Se propone en esta investigación comparar y conocer los indicadores, además de analizar el compartimiento de estos para la carga de la enfermedad por enfermedad de neurona motora durante el periodo de entre 1990 al 2017 en Centroamérica, utilizándose datos recopilados por el IMHE para comparar la situación de los distintos indicadores de la carga de la enfermedad entre los países de la región además de otras naciones de América, Uruguay, Chile y E.E.U.U.

Estas patologías a pesar de presentar tratamientos modificadores de la enfermedad para algunas de las entidades que componen el grupo de enfermedades de neurona motora, estas son usualmente terapias costosas y muchos de las terapias novedosas aun solo están disponibles a pacientes que cumplan criterios para participar en ensayos clínicos y que tengan alcance a ellos, situación que es infrecuente en países de Centroamérica.

Situación que, sumada al tortuoso pronóstico de la mayoría de estas entidades, crea la necesidad de conocer mejor su panorama en el contexto de la región de Centroamérica, por lo que se inició con el análisis de la mortalidad en estos países, que en general muestran in patrón hacia el alza en distintos grados.

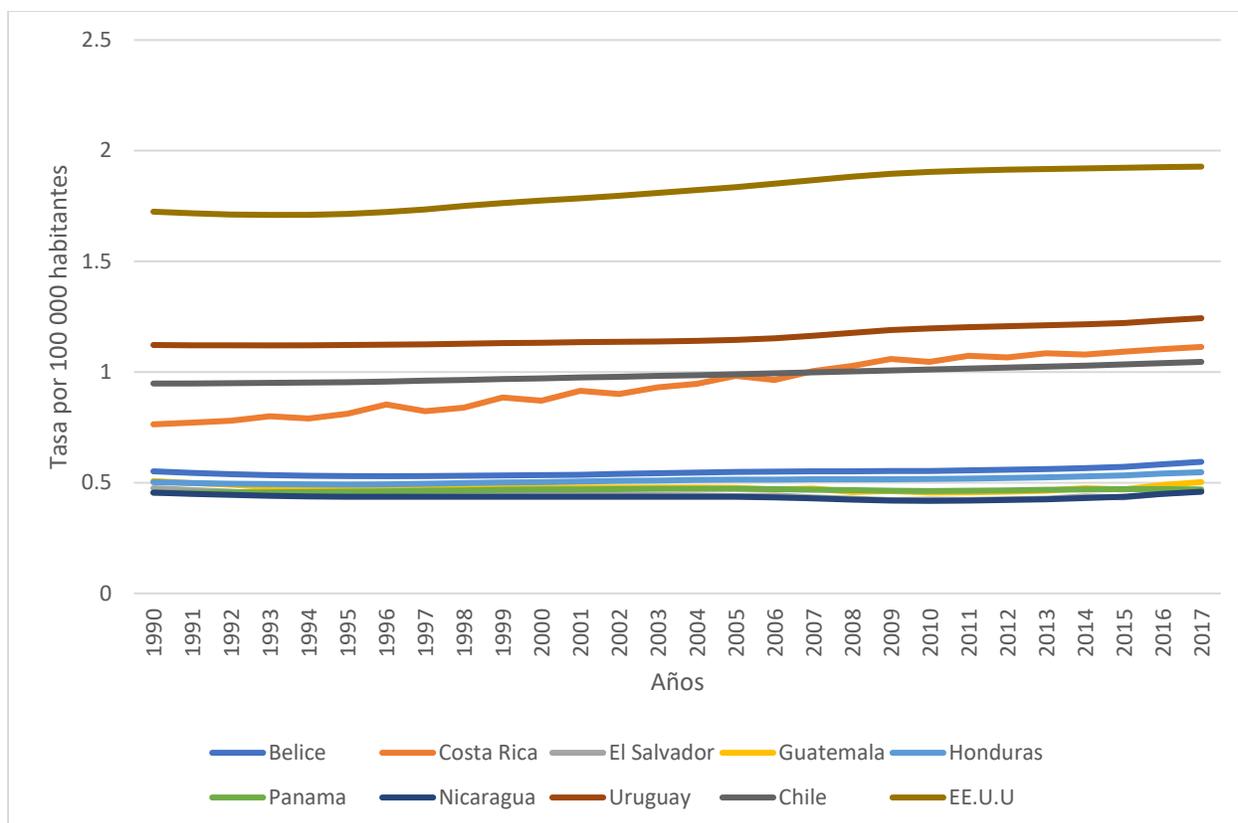


**Gráfico N.º 33 Tasa estandarizada de mortalidad por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U. de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Al compararse la mortalidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica a otros países de Norteamérica y Suramérica, se evidenció que Costa Rica en particular es el país de la región que mantiene cifras más cercanas a las reportadas en Uruguay y Chile, inclusive reportando cifras más altas que estas naciones al inicio del estudio, pero compartiendo con ellas el aumento paulatino en las tasas conforme avanzó el periodo en estudio, reportándose en Costa Rica tasas de 0.55 y 0.98 muertes por cada 100 000 habitantes al inicio y final del estudio respectivamente, en comparación a 1.06 para Uruguay y una tasa de 0.82 en Chile en el 2017.

Estas similitudes entre las tasas de Costa Rica, Chile y Uruguay, que no se comparte con los demás de Centroamérica, podría estar asociada a una mejor detección de casos de enfermedad de neurona motora, existiendo evidencia de un registro de pacientes costarricenses desde 1998 , encontrándose una cobertura de atención sanitaria de cifras cercanas entre Chile y Costa Rica, ambos países con coberturas de alrededor del 90% <sup>45,89,90</sup>.

Además, puede tomarse como referencia a la incidencia como un factor que influye la mortalidad en patologías de corta supervivencia promedio y alta letalidad como la ELA, que además es la entidad más común de este grupo de patologías, reportándose incidencias de 1.34 y 0.97 a inicios de la década del 2000, en Uruguay y Costa Rica respectivamente, que podrían explicar la diferencia entre la mortalidad de estos países pero con cifras más cercanas entre sí en comparación a otros países de centroamerica<sup>90,91</sup>.



**Gráfico N.º 34 Tasa estandarizada de incidencia por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Panamá, Honduras y Belice también presentan un incremento en sus tasas al igual que Costa Rica, aunque en menor grado que además son cercanas entre sí durante 1990 al 2017, asemejándose sus tasas con las de Uruguay en los primeros años del estudio, pero que no siguieron el robusto patrón hacia el alza de este país, siendo Belice quien demuestra el mayor incremento en su tasa de mortalidad entre estas naciones, reportando al inicio del estudio una tasa de 0.13, y culminando con 0.3, quizás debido al énfasis que tuvo su sistema sanitario en implementar un registro de expediente digital en algunos de sus hospitales a partir del 2004.

El Salvador y Guatemala presentan tasas que incrementan de una forma menos exponencial a los demás países de la región, ambas con tasas de mortalidad de 0.1 en el 2017. Caso en particular, Nicaragua, que no presenta una diferencia significativa entre el inicio y final del estudio reportando una tasa de 0.07 en ambas fechas, mayoritariamente viéndose incrementos leves en su tasa a finales de la década de 1990 e inicios del siglo XXI, lo que hace sospechar de una deficiencia en la capacidad diagnóstica, pobre detección de casos, pobre acceso al sistema de salud para la captación de pacientes, manipulación intencional o una debilidad en el manejo de datos debido a que presenta un comportamiento opuesto a sus países vecinos y tendencia mundial, probablemente debido a un infrareporte.

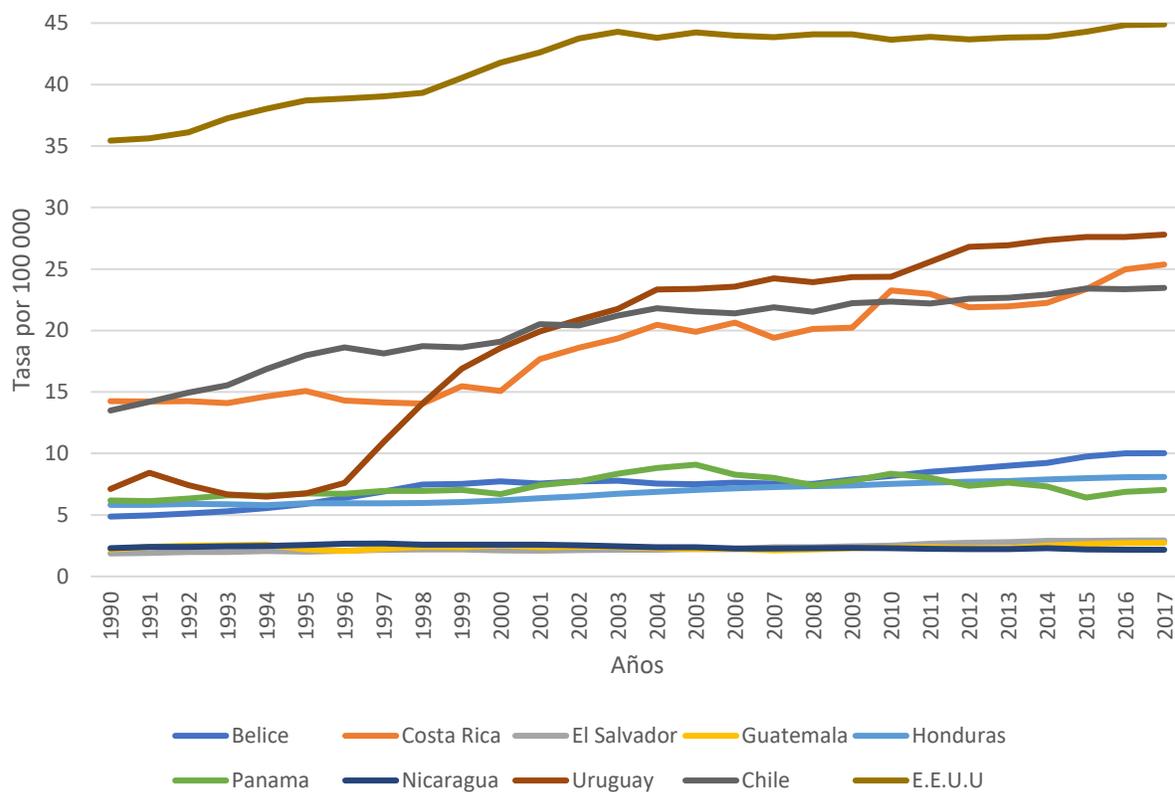
Las tasas de mortalidad reportadas en Costa Rica pueden ser atribuibles a varios factores, como mayor accesibilidad al sistema de salud y a una mejor identificación además de contabilización de casos de enfermedad de neurona motora en comparación a los demás países de la región; teniéndose que el sistema de salud costarricense cuenta con una cobertura de entre el 85 a 95% de su población, en conjunto de los esfuerzos realizados por este país para cumplir con mejoras acorde a la atención primaria de salud con el fin de aumentar la accesibilidad, invirtiendo 7.8% del PIB en el sector salud anualmente. Estas fortalezas del sistema de salud de Costa Rica permiten una adecuada identificación y contabilización de pacientes con enfermedad de neurona motora por medio del Servicio de Bioestadística de la CCSS, que ha colaborado con APELA para mantener un listado de estos pacientes que inclusive se han utilizado en estudios costarricenses<sup>90</sup>.

Estos factores en conjunto a la distribución étnica de la población de Costa Rica, que presenta en el área de mayor densidad poblacional de este país, el valle central, una mayor cantidad de población mestiza con predominio de ascendencia europea, que conlleva a una mayor carga genética para enfermedades de neurona motora, en particular la ELA, patología para la que se

describió a pacientes diagnosticados en ese país como población de raza blanca, nos podría explicar porque sus tasas de mortalidad son más altas en comparación a los demás países de centroamerica<sup>90,92</sup>.

Las naciones centroamericanas, aun así, permanecen con tasas muy por debajo de las reportadas en Estados Unidos, probablemente debido a la mayor carga genética de la mayoritaria población caucásica de este país, y a un déficit al acceso de servicios de salud además de recursos diagnósticos en la mayoría de los países de Centroamérica.

En cuanto a los años de vida perdidos por muerte prematura en Centroamérica, se mostraron tendencias similares a las encontradas para la mortalidad en algunos de los países de la región.



**Gráfico N.º 35 Tasa estandarizada de AVP por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U, de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Nicaragua se caracterizó en el periodo en estudio por seguir una tendencia opuesta a la global e inclusive a la de sus países vecinos, reportando una disminución de los años de vida perdidos por muerte prematura al iniciar el estudio con una tasa de 2.3 y culminando en el 2017 con una tasa de 2.2, comportamiento que hace sospechar de las mismas condiciones expuestas para las cifras de mortalidad de este país, que podrían también interferir en la contabilización de los AVP de su población.

Mientras que Belice, Honduras y Panamá mostraron un incremento gradual en sus tasas con un patrón similar al de su mortalidad al no seguir el comportamiento hacia el alza prominente a como

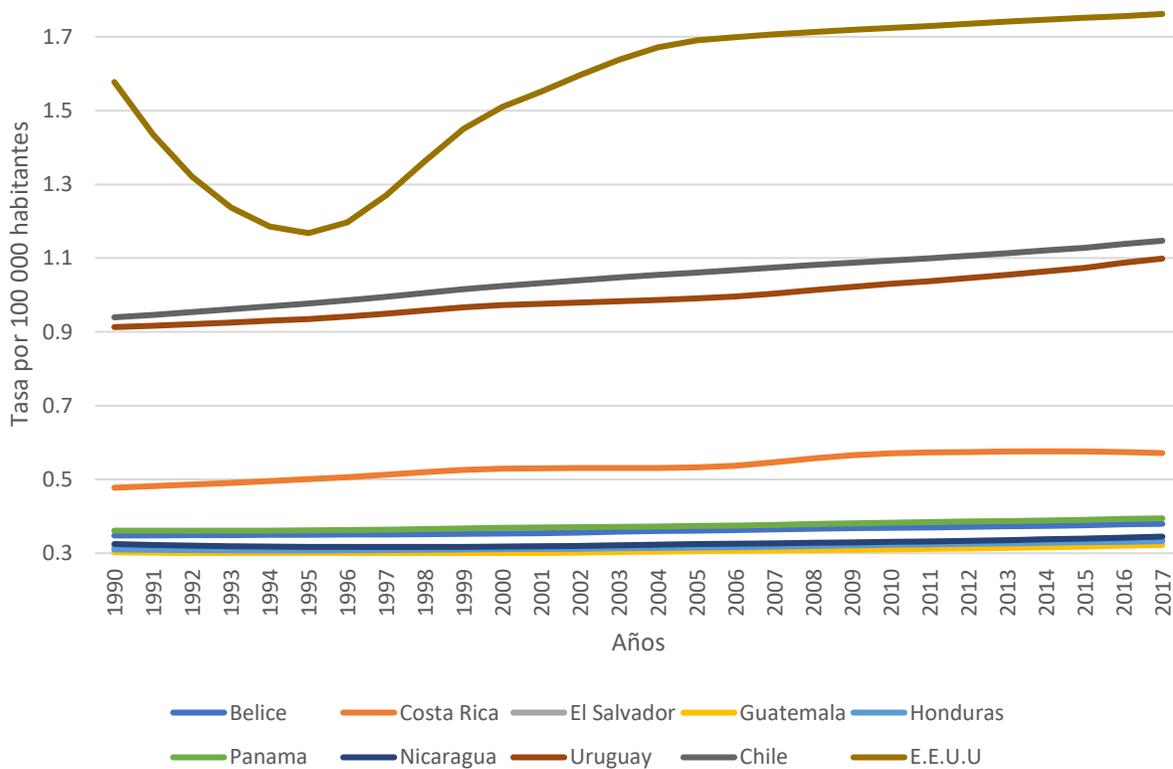
fue registrado en Uruguay, a pesar de registrarse cifras similares entre estas naciones de Centroamérica al inicio del estudio con tasas de 4.8, 5.8 y 6.18 para Belice, Honduras y Panamá respectivamente, y siendo Belice el que reporto un mayor incremento de AVP al alcanzar una tasa de 10 por cada 100 000 habitantes al finalizar el periodo de estudio, seguido de Honduras con una tasa de AVP en el 2017 de 8.09, y Panamá registrando el menor incremento entre estas naciones, con una tasa de 7 AVP por cada 100 000 habitantes.

En cuanto a El Salvador y Guatemala, ambos países muestran cifras similares de AVP entre si durante el estudio además de compartir un comportamiento de incrementos leves, similar a como fue registrado para las tasas de mortalidad en ambos países; sin embargo, El Salvador registro una tasa menor a la Guatemala en 1990 con 1.86 AVP por cada 100 000 habitantes en comparación a 2.2, país al que supera al finalizar el estudio con una tasa de 3 AVP en comparación a una tasa de 2.7 en Guatemala.

Costa Rica presento tasas de AVP mayores que las reportadas en el resto de Centroamérica, registrando tasas similares a las de Chile, aproximándose más entre sí las cifras de ambos países a partir del 2010, alcanzado Costa Rica, al finalizar el periodo en estudio en el 2017 una tasa de 25.39 AVP por cada 100 000 habitantes, demostrándose un comportamiento similar al de la mortalidad; al ser una cifra mayor que la registrada en Chile al finalizar el estudio, al compararse con la tasa reportada en este país para el 2017 de 23.46, y que además es menor que la tasa de AVP para el mismo año en Uruguay, en donde se registraron 27.80 por cada 100 000 habitantes, quizás debido a que la mortalidad por enfermedad de neurona motora es parte de los determinantes de los AVP al ser estos dependientes del número de muertes, o debido a que la mortalidad prematura forme una parte considerable de la mortalidad específica<sup>93</sup>.

Esta relación entre la mortalidad prematura que es mejor registrada por los AVP en enfermedades no transmisibles, podría explicar porque los patrones de comportamiento de este indicador se asemejan a los presentados en la mortalidad, reportándose en los países de Centroamérica cifras de AVP muy por debajo de las registradas en E.E.U.U, posiblemente debido un menor registro del número de muertes y factores previamente descritos asociados a la mortalidad<sup>94</sup>.

Las tasas registradas para los años de vida vividos con discapacidad durante el estudio difieren tanto al mantenerse cifras menores a las reportadas en los indicadores anteriormente descritos, como en los patrones de comportamiento de estas, con tasas por debajo de otros países de América.



**Gráfico N.º 36 Tasa estandarizada de AVD por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

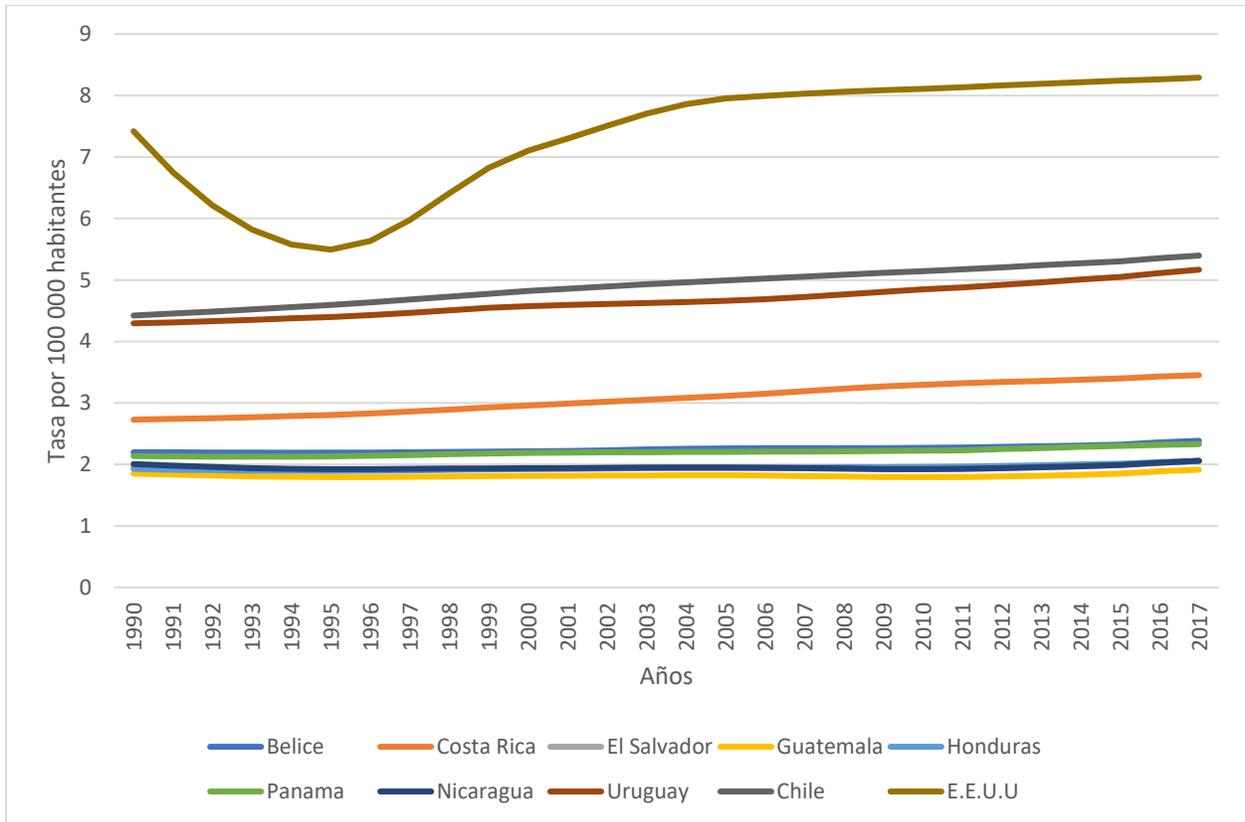
Se registraron cifras de AVD cercanas entre sí y con patrones hacia el alza leve durante el periodo en estudio en Nicaragua, Honduras, El Salvador y Guatemala. Siendo Guatemala y Honduras los países que reportan los aumentos más leves en sus tasas, iniciando ambos países el estudio con tasas de 0.3, y culminando el periodo en estudio con tasas de 0.32, seguido del Salvador que inicio en 1990 con una tasa de 0.31 y que reporta al final del estudio una tasa de 0.34. Mientras que Nicaragua presenta en este indicador, una diferencia en su comportamiento en comparación a los indicadores anteriormente descritos debido a reportar un incremento de AVD, aunque leve, con una tasa de 0.32 en 1990 y de 0.35 al finalizar el estudio.

Belice y Panamá registraron aumentos más significativos, aunque por debajo de las cifras reportadas en Costa Rica, con una tasa de 0.34 en Belice al empezar el periodo en estudio, y Panamá con una tasa de 0.36; ambos países culminando en el 2017 con tasas de 0.37 y 0.4 respectivamente.

En cuanto a los años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora en Costa Rica, se registran en este país tasas mayores en comparación a las naciones vecinas, iniciando el periodo en estudio con una tasa de 0.48, seguido de un patrón hacia el alza más marcado al registrado en los demás países de Centroamérica, culminando en el 2017 con una tasa de 0.57; cifras que, que aunque son mayores a los demás países de su región, son inferiores a las de Chile y Uruguay, registrándose tasas de AVD en el 2017 de 1.14 y 1.1 en Chile y Uruguay, probablemente debido a una menor prevalencia en Costa Rica.

Las altas tasas reportadas en Costa Rica en comparación a los demás países de Centroamérica, probablemente no solo se deben a la inversión en salud realizada por este país, sino también a la calidad del sistema que cumple con los principios de la Atención Primaria de Salud y de la calidad asistencial, debido a una adecuada contabilización de pacientes por los sistemas de bioestadística

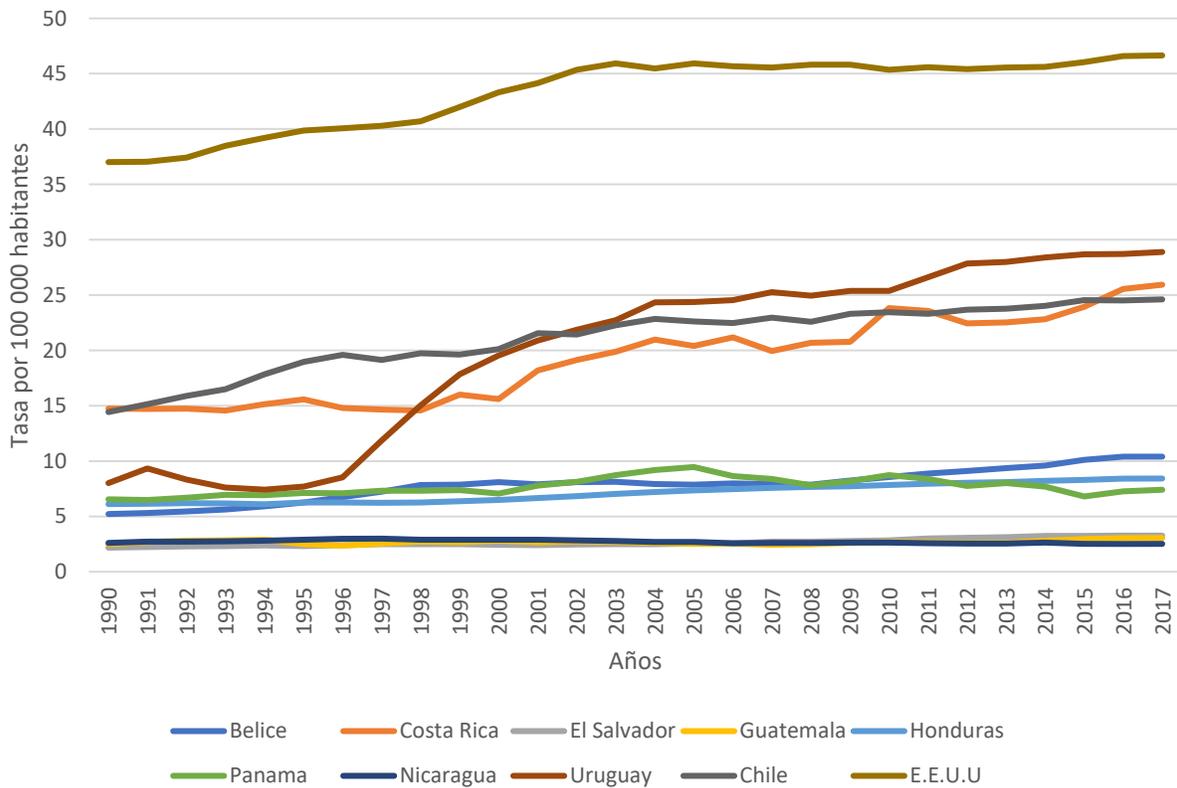
por medio de una identificación clara al manejo de datos, tanto como diagnóstica por los médicos clínicos al darse el acto médico, posiblemente dándose un diagnóstico acertado y temprano de las enfermedades de neurona motora, agregado a la existencia de un centro de referencia nacional, por ejemplo, como lo es en el caso para la ELA , que cuenta con un equipo multidisciplinario capacitado para el control y manejo de las complicaciones de esta patología, además de haberse aprobado el uso y compra de Riluzole apenas 5 años después de haberse descrito sus primeros ensayos clínicos, brindándose de este medicamento a pacientes de ELA desde 1999, fármaco que se ha demostrado en pacientes costarricenses y a nivel mundial, mejoras en la supervivencia; todos factores que pueden incrementar los AVD debido a una supervivencia más prolongada a pesar de la discapacidad por ende a una mayor prevalencia agregado a un adecuado reporte de casos, a la que podría también sumarse los factores genéticos de la población costarricense que los podría hacer más propensos a padecer enfermedades de neurona motora<sup>16,95,96</sup>.



**Gráfico N.º 37 Tasa estandarizada de prevalencia por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Aunque se demuestra que las cifras de AVD reportadas en Centroamérica están muy por debajo de las registradas en Estados Unidos, Uruguay y Chile, que podría darse debido a una menor prevalencia debido a una menor sobrevida en la región en comparación a otros países de América, se reconoce que los comportamiento en las tasas de AVD en Centroamérica tienen una similitud a las registradas en E.E.U.U y el mundo, debido a ser menores que las tasas de AVP, lo que refleja que la alta letalidad de las enfermedades de neurona motora prevalece en las distintas regiones geográficas<sup>2</sup>.

En cuanto a las tasas de años de vida ajustados por discapacidad en la región de Centroamérica encontramos comportamientos similares a los presentados en las tasas de AVP y mortalidad.



**Gráfico N.º 38 Tasa estandarizada de AVAD por enfermedad de neurona motora en países de Centroamérica, Chile, Uruguay y E.E.U.U de 1990 al 2017.** Fuente: Elaboración propia en base a datos de<sup>1</sup>

Se registra en Nicaragua un comportamiento en sus tasas contrario al presentado en demás países de la región y de Uruguay, Chile y Estados Unidos al haber una disminución en las tasas de años de vida ajustados por discapacidad, iniciando el periodo en estudio con una tasa de 2.61,

culminando con una tasa de AVAD de 2.52 en el 2017; quizás debido a que al igual que en otras regiones, los AVAD por enfermedad de neurona motora son mayoritariamente dados por los AVP, al demostrarse un patrón similar en ambos indicadores para Nicaragua.

En cuanto a las tasas de AVAD reportadas en Guatemala y El Salvador, presentan un patrón similar además de cifras cercanas entre si al inicio y final del estudio, reportándose tasas de 2.18 y 2.50 en 1990, y de 3.26 y 3.05 en 2017 para El Salvador y Guatemala respectivamente, asemejándose al patrón registrado para los AVD y AVP.

Belice inicio en 1990 con una tasa de 5.21 AVAD por cada 100 000 habitantes, en comparación a Panamá y Honduras que presentaron cifras de 6.54 y 6.12, respectivamente; presentándose un incremento más marcado en las tasas de AVAD en Belice a partir de los últimos 7 años en estudio, registrándose en Belice una tasa de 10.40 AVAD por cada 100 000 en comparación a 7.4 y 8.4 para Panamá y Honduras; quizás debido a los registros electrónicos de Belice permitiendo una mejor contabilización de la carga de la enfermedad en pacientes con enfermedad de neurona motora, al haber cierta semejanza en los comportamientos de estos países en comparación a Uruguay al inicio del estudio, que se asemeja al patrón visto en los años de vida perdidos por muerte prematura y mortalidad, quizás debido a las menores cifras de AVD y un predominio de AVP como determinantes de los AVAD, debido al pronóstico de las enfermedades de neurona motora.

En cuanto a las tasas de años de vida ajustados por discapacidad en Costa Rica, se registraron cifras mayores y un patrón hacia el alza más marcado en comparación a los demás países centroamericanos, presentando un crecimiento muy similar al registrado en Chile al inicio del estudio y a finales del mismo, iniciando con tasas de 14.73 y 14.43 en Costa Rica y Chile respectivamente, para luego registrarse cifras mayores en Chile hasta el 2010 en donde ambos

países comienzan a presentar tasas cercanas entre sí, finalizando Costa Rica el periodo en estudio en el 2017 con una tasa de AVAD mayor que la de Chile; al reportar una tasa de 26 AVAD por cada 100 000 habitantes en comparación a la reportada en Chile de 24.61. Sin embargo, aun así, la tasa de AVAD registrada en Costa Rica para el 2017 es menor que las cifras reportadas en Uruguay y Estados Unidos para el 2017 al finalizar el estudio, patrón que se comparte con los AVP y mortalidad; posiblemente siendo un reflejo de que la mayoría de sus AVAD se conforman por cifras de AVP, que concuerda con los hallazgos de los AVAD por enfermedad de neurona motora a nivel mundial, y que las cifras de AVD y AVP registradas en Costa Rica al ser mayores que el resto de Centroamérica, podrían ser la causa de que los AVAD también más altos en este país en comparación a sus naciones vecinas<sup>2</sup>.

Las tasas de AVAD en Centroamérica presentan patrones de comportamiento similares al de sus AVP, denotándose, al compartir estas tendencias con las reportadas en Uruguay, Chile, E.E.U.U y a nivel global, la magnitud de AVAD por las enfermedades de neurona motora que se dan mayoritariamente a expensas de los AVP. Y al igual que en otros indicadores, Centroamérica permanece con cifras menores a las de E.E.U.U, posiblemente debido a un menor reporte de AVP y AVD en la región, que podría ser explicable a los factores anteriormente mencionados que afectan a estos indicadores, sin embargo se denota la necesidad de mejorar la contabilización e identificación de pacientes con enfermedades de neurona motora, al registrarse muy poco crecimiento y fluctuación en las cifras reportadas en la mayoría de países de Centroamérica en cuanto a tasas de AVAD y demás indicadores de los cuales depende la carga de la enfermedad, agregado a información inextricable como los datos reportados en Nicaragua para el periodo en estudio; cifras que aíslan a Centroamérica, al contradecir los patrones de comportamiento de las

enfermedades de neurona motora al compararse con los datos registrados en diversas regiones del mundo<sup>2</sup>.

## **CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

1. Las tasas de mortalidad por enfermedad de neurona motora han incrementado en todos los países de Centroamérica en el periodo en estudio de entre 1990 al 2017, excepto en Nicaragua, que podría deberse a pobre acceso al sistema de salud, infrareporte o una deficiente capacidad diagnóstica. Costa Rica presentó las cifras más altas de mortalidad durante el periodo en estudio en comparación a los demás países de Centroamérica, asociado a un comportamiento hacia el alza durante todo el periodo en estudio, que se asemeja tanto por su comportamiento como por sus cifras, a otros países con cobertura e incidencia similar, quizás debido a mayor distribución genética de población de riesgo, mejor acceso a la asistencia sanitaria para la detección de estas enfermedades y una mejor contabilización por medio de los servicios de bioestadística y ONG, en conjunto de la mayor cantidad de recursos económicos que destina este país a su sector salud, en comparación a los demás países de Centroamérica.
2. En cuanto a los años de vida perdidos por muerte prematura por enfermedad de neurona motora, durante el periodo de 1990 al 2017 en la región de Centroamérica, Costa Rica presentó el patrón hacia el alza más marcado y reportó las cifras más altas entre los países de la región durante el estudio, asemejándose el comportamiento de sus cifras a las reportadas en Chile y Uruguay. Los AVP por enfermedad de neurona motora reportados durante el estudio de 1990 al 2017 en todos los países de Centroamérica siguen un patrón de comportamiento en ascenso excepto en Nicaragua. El comportamiento en las tasas de AVP en Centroamérica es semejante al de las tasas de mortalidad registradas en estas mismas naciones durante 1990 al 2017 quizás debido a una asociación entre ambos indicadores.

3. Las tasas de años de vida vividos con discapacidad por enfermedad de neurona motora en Centroamérica durante el periodo de 1990 al 2017 presentan un patrón de incremento muy por debajo de las reportadas en Uruguay, Chile y Estados Unidos que podría estar asociado a una menor incidencia y sobrevida en Centroamérica, y que a su vez comparten con estos países y a nivel global, el hecho de que son menores que las tasas encontradas en este mismo periodo, a las tasas de años de vida perdidos por enfermedad de neurona motora reportadas, podría estar asociado a una menor sobrevida. Presentando Costa Rica las mayores cifras de AVD por enfermedad de neurona motora durante el periodo en estudio, asociado a un patrón hacia el alza más prominente en comparación a sus naciones vecinas, que podría estar relacionado a un mejor manejo clínico y contabilización de estos pacientes debido a una mayor disponibilidad de recursos en su sistema de salud, sin embargo, presenta cifras más bajas en este indicador en comparación a las tasas de AVD reportadas en Chile y Uruguay, lo que podría deberse a una menor prevalencia en Costa Rica de enfermedades de neurona motora.
4. Las tasas de años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad de neurona motora en la región de Centroamérica durante el periodo en estudio muestran que de 1990 al 2017 las tasas todos los países de la región han mostrado un incremento a excepción de Nicaragua, en donde se reporta una disminución en las tasas de AVAD, concordando las demás naciones de Centroamérica con los patrones observados a nivel global, Chile, Uruguay y E.E.U.U, con un comportamiento similar al registrado en estos países similar al de los AVP, que corrobora en las distintas regiones del mundo el número de AVAD por enfermedad de neurona motora dadas mayoritariamente a expensas de los AVP debido al pronóstico de estas patologías. Reportándose al igual que en los demás indicadores, a Costa

Rica como el país de Centroamérica con cifras más altas de años de vida ajustados por enfermedad de neurona motora además de presentar el patrón de incremento más prominente, posiblemente debido a sus cifras de AVD y AVP son mayores a los demás países de la región, asemejándose a las cifras reportadas de los países suramericanos usados como referencia internacional debido a sus características.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- La necesidad de realizar más estudios descriptivos y experimentales en Centroamérica y en particular en Costa Rica debido a sus altos indicadores, para las distintas enfermedades de neurona motora, con el fin de poder garantizar una mejor comprensión de la respuesta clínica y pronóstico de estas patologías en población hispana.
- La elaboración de investigaciones para las demás entidades del grupo de enfermedades de neurona motora y no dar un único enfoque al estudio de la ELA, debido a que, por las diferencias en las pirámides poblacionales de los países de Centroamérica, se puede ocasionar una diferencia en el análisis de los indicadores debido a las diferencias en las enfermedades de neurona motora que se presentan en grupos etarios distintos, además de dejar en sesgo a las otras entidades que a pesar de no ser tan frecuentes como la ELA, también forman parte de un considerable porcentaje de casos de enfermedad de neurona motora
- Crear un registro anual en manera de un boletín epidemiológico que incluya una caracterización de los factores de riesgo de los pacientes con enfermedad de neurona motora detectados además de los distintos indicadores necesarios para conocer la carga de la enfermedad, para así en manera conjunta poder obtener análisis de datos más fidedignos a la realidad para cada país, siendo especialmente necesario de la creación de un sistema de este tipo en Costa Rica al ser el país más afectado por estas patologías.
- Mayor colaboración con investigadores internacionales a semejanza de otros países de Latinoamérica para poder comparar la carga de la enfermedad y otros indicadores epidemiológicos con hallazgos de diferentes poblaciones.

- Poder obtener una tipificación genética de los pacientes con las diversas enfermedades de neurona motora para conocer si pudiesen ser candidatos a tratamientos en ensayo clínico, lo que no solo beneficiaría a quienes padezcan de estas patologías, sino también a los investigadores tanto nacionales como internacionales.
- Lograr establecer una red de investigadores que tengan un enfoque en el desarrollo traslacional a nivel de Latinoamérica.
- Registrar a los pacientes con ELA con el mayor detalle posible según alcances de las pruebas electrofisiológicas y de imagen a las que tengan disposición para corroborar el grado de afectación y hallazgos con poblaciones de distintos sitios geográficos y etnias.
- Una fiscalización del funcionamiento de las distintas ONG en Centroamérica que auxilian a pacientes con enfermedades de neurona motora, debido a la desintegración y falta de comunicación encontrada durante esta investigación de algunas de estas entidades a nivel de Centroamérica.

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

SMN: Survival motor neuron

ARN: Ácido Ribonucleico

SPG: Spastic Gait Gene

AME: Atrofia Muscular Espinal

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

BiPAP: Presión Positiva de Dos Niveles

AMP: Atrofia Muscular Progresiva

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

ELP: Esclerosis Lateral Primaria

SNMI: Síndrome de Neurona Motora Inferior

SNMS: Síndrome de Neurona Motora Superior

WFN: World Federation of Neurology

APELA: Asociación de personas con esclerosis lateral amiotrófica

BID: Dos veces al día

TID: Tres veces al día

VO: Vía Oral

VNI: Ventilación no invasiva

FDA: Food and Drug Administration

CVF: Capacidad Vital Forzada

RM: Resonancia magnética

EMG: Electromiografía

d. C: Después de Cristo

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

AVD/YLD: Años de Vida Vividos con Discapacidad

AVP/YLL: Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura

AVAD/DALY: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

GBD: Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades

IMHE: Instituto para la Métrica y Evaluación de la Salud

E.E.U.U: Estados Unidos de América

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. [Internet]. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
2. Logroscino G, Piccininni M, Marin B. Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 6 de noviembre de 2018;1:15.
3. About TREAT-NMD [Internet]. TREAT-NMD. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://treat-nmd.org/about-the-treat-nmd-network/>
4. Oxford MND Centre - Oxford University Hospitals [Internet]. NHS Oxford University Hospitals. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ouh.nhs.uk/services/departments/neurosciences/neurology/mnd/default.aspx>
5. Universities and the NHS: 70 years of working together [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medschools.ac.uk/nhs-university-research>
6. Bushby K, Lynn S, Straub V. Collaborating to bring new therapies to the patient - the TREAT-NMD model. *Acta Myol*. julio de 2009;28(1):12-5.
7. The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre Institute of Genetic Medicine. TREAT MDN Serving the neuromuscular community. *International Centre for Life*. 2016;9.
8. Wicks P. The ALS ice bucket challenge - can a splash of water reinvigorate a field? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. diciembre de 2014;15(7-8):479-80.
9. Pochet R. Genetics and ALS: Cause for Optimism. *Cerebrum* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 29 de mayo de 2020];2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501042/>
10. Peters TL, Floeter MK. Usage of Support Services in Primary Lateral Sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. junio de 2009;10(3):185-7.
11. Soundy A, Condon N. Patients experiences of maintaining mental well-being and hope within motor neuron disease: a thematic synthesis. *Front Psychol* [Internet]. 12 de mayo de 2015 [citado 30 de mayo de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428059/>
12. Giebel C, Medley G, Smith S, Thornton M, Furlong M, Ennis M, et al. Communicating psychosocial well-being in motor neurone disease to staff: results from a World Café approach. *Qual Life Res*. 2019;28(9):2579-84.

13. Asociación Esclerosis Lateral Amiotrófica APELA – Directorio de ONG y Empresas Sociales [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.foscr.org/directorio/listing/asociacion-esclerosis-lateral-amiotrofica-apela/>
14. Rodríguez- Paniagua P, Salas- Herrera I, Cartín- Brenes M. Incidencia de esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. enero de 2007;49(1):33-7.
15. Madrid ÁÁP de SM en P de la UC de. Hasta 9 años puede tardar diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en Costa Rica. *La Nación, Grupo Nación* [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.nacion.com/el-pais/salud/hasta-9-anos-puede-tardar-diagnostico-de-esclerosis-lateral-amiotrofica-ela-en-costarica/WEWW6WYVHNEH7BMOCA4UZMWETA/story/>
16. Delgado K. Determinantes de deterioro funcional acelerado en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos por primera vez en Centro Nacional De Control Del Dolor Y Cuidados Paliativos durante los años 2015 [Internet]. [San Jose, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Posgrado; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/80649/tesis%20firmada.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Bäumer D, Talbot K, Turner MR. Advances in motor neurone disease. *J R Soc Med*. enero de 2014;107(1):14-21.
18. Aschengrau A, Seage GR. *Essentials of Epidemiology in Public Health*. 4th edition. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2018. 528 p.
19. Morabia A. Epidemiology's 350th Anniversary: 1662–2012. *Epidemiology*. marzo de 2013;24(2):179-83.
20. Gordis Epidemiology: Celentano ScD MHS, David D, Szklo MD, Moyses: 8600007145548: Amazon.com: Books [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.amazon.com/Gordis-Epidemiology-David-Celentano-ScD/dp/0323552293>
21. Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 3 [Internet]. 2019 [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html>
22. Mathers CD. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Arch Public Health* [Internet]. 24 de agosto de 2020 [citado 18 de noviembre de 2020];78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443850/>
23. Lopez AD. The evolution of the Global Burden of Disease framework for disease, injury and risk factor quantification: developing the evidence base for national, regional and global public health action. *Global Health*. 22 de abril de 2005;1:5.
24. World Health Organization. The Global Burden of Disease concept [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf](https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf)

25. Frequently Asked Questions [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2014 [citado 27 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/gbd/faq>
26. GBD History [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2014 [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/gbd/about/history>
27. Institute for Health Metrics and Evaluation University of Washington, Human Development Network the World Bank. The global burden of disease : generating evidence, guiding policy - Latin America and Caribbean regional edition [Internet]. 2013 [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail>
28. Bermúdez-Madriz JL, Sáenz M del R, Muiser J, Acosta M. Sistema de salud de Honduras. Salud Pública de México. enero de 2011;53:s209-19.
29. Staff F. Presupuesto de Honduras recorta gasto en salud durante la pandemia [Internet]. Forbes Centroamérica • Información de negocios y estilo de vida para los líderes de Centroamérica y RD. 2020 [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://forbescentroamerica.com/2020/10/15/presupuesto-de-honduras-recorta-gasto-en-salud-durante-la-pandemia/>
30. organizacion panamericana de la salud. Belice [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post\\_t\\_es=belice](https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=belice)
31. SM2015. Una innovadora iniciativa público-privada para reducir las brechas de equidad en salud en Mesoamérica. 2015.
32. Area of Health Systems and Services HSS-SP, Pan American Health Organization/. HEALTH SYSTEMS PROFILE BELIZE. En 2009. (MONITORING AND ANALIZING HEALTH SYSTEMS CHANGE/REFORM).
33. Health expenditure as share of GDP in Belize [Internet]. Statista. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/952523/belize-health-expenditure-share-gdp/>
34. Becerril-Montekio V, López-Dávila L. Sistema de salud de Guatemala. Salud Pública de México. enero de 2011;53:s197-s197.
35. Current health expenditure (% of GDP) - Guatemala | Data [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicador/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?end=2016&locations=GT&start=2000>
36. Muiser J, Sáenz M del R, Bermúdez JL. Sistema de salud de Nicaragua. Salud pública Méx. 2011;53:s233-42.

37. Health expenditure as share of GDP in Nicaragua [Internet]. Statista. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/952658/nicaragua-health-expenditure-share-gdp/>
38. Organización Panamericana de la Salud. Organización Panamericana de la Salud “Perfil de Sistemas de Salud en Nicaragua: Monitoreo y Análisis de los Procesos de Cambio y Reforma” 3ra. Ed. Washington, D.C.: OPS, © 2009: Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente;
39. organización panamericana de la salud. Panamá [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post\\_t\\_es=panama](https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=panama)
40. Current health expenditure (% of GDP) - Panama | Data [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?end=2016&locations=PA&start=2000>
41. Acosta M, Sáenz M del R, Gutiérrez B, Bermúdez JL. Sistema de salud de El Salvador. Salud Pública de México. enero de 2011;53:s188-96.
42. Current health expenditure (% of GDP) - El Salvador | Data [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?end=2016&locations=SV&start=2000>
43. En El Salvador aún existe una baja cobertura de los servicios de salud [Internet]. Noticias de El Salvador - elsalvador.com. 2018 [citado 25 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.elsalvador.com/noticias/negocios/en-el-salvador-aun-existe-una-baja-cobertura-de-los-servicios-de-salud/525257/2018/>
44. Sáenz M del R, Acosta M, Muiser J, Bermúdez JL. Sistema de salud de Costa Rica. Salud Pública de México. enero de 2011;53:s156-67.
45. organización panamericana de la salud. Costa Rica [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post\\_t\\_es=costa-rica](https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=costa-rica)
46. Brenes L. Costa Rica presenta primer informe de Cuentas de Salud [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. [citado 19 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2019/1398-costa-rica-presenta-primer-informe-de-cuentas-de-salud>
47. Morales Catalina S-HC. Demandas de pacientes y familiares que se presentaron fuera del horario diurno del Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos en octubre y noviembre del 2004 [Internet]. UNIVERSIDAD ESTATAL A DISTANCIA VICERRECTORÍA ACADÉMICA ESCUELA DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO; 2006. Disponible en: <https://repositorio.uned.ac.cr/reuned/bitstream/handle/120809/1098/Demandas%20de%20pacientes%20y%20familiares.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

48. Avalos Angela. Sin salida de Esclerosis. Periodico La Nacion. 10 de marzo de 1998;3.
49. ELA: esa enfermedad por la que famosos se bañan con agua helada | Crhoy.com. CRHoy.com | Periodico Digital | Costa Rica Noticias 24/7 [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://archivo.crhoy.com/ela-esa-enfermedad-por-la-que-famosos-se-banan-con-agua-helada/nacionales/>
50. Snapshot [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://archivo.crhoy.com/ela-esa-enfermedad-por-la-que-famosos-se-banan-con-agua-helada/nacionales/>
51. Arora RD, Khan YS. Motor Neuron Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560774/>
52. ICD-11 [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/dev11/f/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f661720689>
53. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f661720689>
54. Boulis NM, O'Connor D, Donsante A, editores. Molecular and Cellular Therapies for Motor Neuron Diseases. 1st Edition. London: Academic Press; 2017. 336 p.
55. Amato AA, Russell JA. Neuromuscular Disorders, 2nd Edition. 2015. 960 p.
56. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 9 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/>
57. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 9 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
58. Hilton-Jones D, Turner M. Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders [Internet]. Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders. Oxford University Press; 2014 [citado 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199698073.001.0001/med-9780199698073>
59. Morris GE. The Cajal body. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 1 de noviembre de 2008;1783(11):2108-15.
60. Šoltić D, Fuller HR. Molecular Crosstalk Between Non-SMN-Related and SMN-Related Spinal Muscular Atrophy. Neurosci Insights [Internet]. 30 de marzo de 2020 [citado 2 de

- noviembre de 2020];15. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7133067/>
61. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 7(1):1-13.
  62. Bromberg M, editor. *Motor Neuron Disease in Adults.* Edición: 1. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2014. 368 p.
  63. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* noviembre de 2015;33(4):761-73.
  64. Parent A. Duchenne De Boulogne: a pioneer in neurology and medical photography. *Can J Neurol Sci.* agosto de 2005;32(3):369-77.
  65. Kosif R. Jean Cruveilhier and His Explorations. *World Journal of Research and Review.* 30 de abril de 2019;8:29-31.
  66. Khadilkar SV, Yadav RS, Patel BA. *Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Review with Illustrative Cases* [Internet]. Springer Singapore; 2018 [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9789811053603>
  67. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current Opinion in Neurology.* octubre de 2019;32(5):771-6.
  68. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/>
  69. Yedavalli VS, Patil A, Shah P. Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Mimics/Variants: A Comprehensive Review. *J Clin Imaging Sci* [Internet]. 6 de diciembre de 2018 [citado 18 de noviembre de 2020];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302559/>
  70. Martin S, Al Khleifat A, Al-Chalabi A. What causes amyotrophic lateral sclerosis? *F1000Res* [Internet]. 28 de marzo de 2017 [citado 6 de noviembre de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373425/>
  71. Siddique N, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/>
  72. Ghasemi M, Brown RH. Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. mayo de 2018 [citado 6 de noviembre de 2020];8(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932579/>

73. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int* [Internet]. 16 de noviembre de 2015 [citado 6 de noviembre de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653353/>
74. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Neurol*. 1 de noviembre de 2012;69(11):1410.
75. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 9 de octubre de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784546/>
76. Rudnicki S, McVey AL, Jackson CE, Dimachkie MM, Barohn RJ. Symptom Management and End of Life Care. *Neurol Clin*. noviembre de 2015;33(4):889-908.
77. Turner MR, Talbot K. Primary lateral sclerosis: diagnosis and management. *Practical Neurology*. 1 de agosto de 2020;20(4):262-9.
78. Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM, Floeter MK, Mitsumoto H. Primary Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. noviembre de 2015;33(4):749-60.
79. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. *NED*. 2014;42(3):174-83.
80. Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 7 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/>
81. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, Bortholin T, Oliveira ASB. Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *Cerebellum*. 1 de abril de 2017;16(2):525-51.
82. Meadows M-E. Pseudobulbar Palsy. En: Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B, editores. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 17 de noviembre de 2020]. p. 1-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56782-2\\_1394-2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56782-2_1394-2)
83. Saleem F, Munakomi S. Pseudobulbar Palsy. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553160/>
84. London School of Hygiene & Tropical Medicine IU for the SS of P, United Nations Population Fund. PAPP104 - S05: Measuring the burden of disease [Internet]. Population Analysis for Policies & Programmes. [citado 27 de enero de 2021]. Disponible en: [https://papp.iussp.org/sessions/papp104\\_s05/PAPP104\\_s05\\_110\\_010.html](https://papp.iussp.org/sessions/papp104_s05/PAPP104_s05_110_010.html)

85. WHO | About the Global Burden of Disease (GBD) project [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/about/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/about/en/)
86. Supino PG, Borer JS, editores. Principles of Research Methodology: A Guide for Clinical Investigators [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2012 [citado 13 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781461433590>
87. Supino PG, Borer JS, editores. Principles of Research Methodology: A Guide for Clinical Investigators. 2012th edition. Springer; 2012. 293 p.
88. Aggarwal R, Ranganathan P. Study designs: Part 2 – Descriptive studies. *Perspect Clin Res.* 2019;10(1):34-6.
89. Chile [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=2518>
90. Rodríguez- Paniagua P, Salas- Herrera I, Cartín- Brenes M. Incidencia de esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense.* enero de 2007;49(1):33-7.
91. Gil J, Vazquez MC, Ketzoian C, Perna A, Marin B, Preux PM, et al. Prognosis of ALS: Comparing data from the Limousin referral centre, France, and a Uruguayan population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* [Internet]. 18 de noviembre de 2009 [citado 18 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/17482960902748686?needAccess=true>
92. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic Patterns of Genome Admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* [Internet]. 21 de marzo de 2008 [citado 18 de noviembre de 2020];4(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2265669/>
93. Saxena N, Sethia D. Decomposition of years of life lost due to premature death (YLL): a method for spatial and temporal comparative assessment. *Archives of Public Health.* 6 de octubre de 2020;78(1):91.
94. Martinez R, Soliz P, Caixeta R, Ordunez P. Reflection on modern methods: years of life lost due to premature mortality—a versatile and comprehensive measure for monitoring non-communicable disease mortality. *Int J Epidemiol.* 1 de agosto de 2019;48(4):1367-76.
95. Bergallo P, Ferraz OLM, Gargarella R, Maestad O, Norheim OF, Parmar S, et al. *Litigating Health Rights: Can Courts Bring More Justice to Health?* 1st edition. Yamin AE, Gloppen S, editores. Cambridge, MA: Human Rights Program, Harvard Law School; 2011. 446 p.
96. Abadía-Cubillo K, Díaz-Cascante C, Granados-Acuña C, Castro-Cordero J, Salas-Herrera I, Abadía-Cubillo K, et al. Efectos del riluzol en la evolución clínica y sobrevida de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense.* diciembre de 2015;57(4):172-8.

## **ANEXOS**

# DECLARACION JURADA

## DECLARACIÓN JURADA

Yo, Emmanuel Andrés Ni Nájera, mayor de edad, portador de la cedula de identidad número 1-1656-0140 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de este acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el titulo de LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA, juro solemnemente que mi trabajo de investigacion titulado: CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EN CENTROAMERICA DE 1990 AL 2017, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derechos Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta numero 226 del 25 noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; articulo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que estos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad Hispanoamericana se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.



Emmanuel Andrés Ni Nájera

1-1656-0140

# CARTA DE APROBACION DEL TUTOR

San José, 13 de diciembre de 2020

*Srs. Departamento de Registro  
Carrera Medicina y Cirugía  
Universidad Hispanoamericana*

Estimados señores:

El estudiante Emmanuel Andrés Ni Najera, cédula de identidad número 116560140, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado “CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EN CENTROAMERICA DE 1990 AL 2017”, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

En mi calidad de tutor, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por el postulante, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	16%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	28%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	18%
	TOTAL		90

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



*Dr. Jorge Fallas Rojas  
Médico Cirujano  
Cod. 12782*

# CARTA DE APROBACION DEL LECTOR

## CARTA DEL LECTOR

San José, 4 de febrero de 2021

Departamento de Registro  
Universidad Hispanoamericana  
Presente

Estimados señores:

La estudiante Andrés Ni Nájera, cédula de identidad número 3-0488-0608, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: "CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EN CENTROAMERICA DE 1990 AL 2017". El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

YAZLIN LILLIANA  
ALVARADO  
RODRIGUEZ  
(FIRMA)



Firmado digitalmente por YAZLIN  
LILLIANA ALVARADO RODRIGUEZ  
(FIRMA)  
Fecha: 2021.02.04 15:51:55 -06'00'

---

Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez  
Céd. 1-1472-0916  
Cód. 13560

**BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA  
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 2/3/2021

Señores:  
Universidad  
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito Emmanuel Andrés Ni Nájera con número de identificación 1-1656-0140 autor del trabajo de graduación titulado *Carga de la Enfermedad y Mortalidad por Enfermedad de Neurona Motora en Centroamérica de 1990 al 2017*, como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía; *SI* autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



1-1656-0140

---

Firma y Cédula de Identidad

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)**  
**LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y**  
**PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

**Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional**

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.