

Esclerosis lateral amiotrófica: ¿Qué ocurre en el cerebro?

Bárbara Aymeé Hernández Hernández¹, Taymi Amador Núñez^{1,2}, Marianela Rodríguez Alfonso¹, Liliam Leyva Medarano¹

1 Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba

2 Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba

Recibido el 25 de mayo de 2026. Aprobado el 11 de julio de 2026. Publicado el 11 de julio de 2026.

Resumen

Introducción: La Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es una enfermedad neurodegenerativa en la que se afecta la vía motora voluntaria, lleva a discapacidad temprana y progresa a un desenlace fatal en un período entre 2-5 años. El diagnóstico es clínico, apoyado en los estudios neurofisiológicos, imagenológicos y de laboratorio. No existe un tratamiento efectivo y a nivel internacional se trabaja en la búsqueda de biomarcadores que permitan un diagnóstico oportuno y seguimiento adecuado de estos pacientes. Nuestro objetivo fue describir los cambios anatómicos y funcionales cerebrales que se producen en los pacientes con ELA.

Método: Se reclutaron 45 individuos con diagnóstico ELA y 40 controles sanos. A los mismos se les realizó IRM de 3T y electroencefalograma. A ambas señales biológicas se le aplicaron diferentes métodos matemáticos de post-procesamiento.

Resultados: Los pacientes con ELA presentaron cambios anatómicos dados por: tractos nerviosos con valores inferiores de número de fibras, diámetro, volumen y área; disminución de la densidad de sustancia gris y blanca en estructuras cerebrales motoras y extra motoras, así como valores inferiores de grosor cortical global. En relación a los cambios funcionales mostraron disminución global del poder espectral de la banda alfa e incremento focal de las bandas theta, delta y beta; así como incremento global de la conectividad. Estos cambios se observaron desde estadios relativamente tempranos de la enfermedad y se acentuaban a medida que aumentaba el tiempo de evolución de la misma.

Conclusiones: Se demostraron alteraciones anatómicas y funcionales cerebrales en los pacientes con ELA y se aportaron parámetros cuantitativos que pudieran proponerse como biomarcadores.

Descriptor: ELA, tractografía, grosor cortical, poder espectral, conectividad

Abstract

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects the voluntary motor pathway, leading to early disability and progressing to a fatal outcome within a period of 2-5 years. The diagnosis is clinical, supported by neurophysiological, imaging, and laboratory studies. There is no effective treatment, and internationally, research is focused on finding biomarkers to enable timely diagnosis and adequate monitoring of these patients. Our objective was to describe the anatomical and functional brain changes that occur in ALS patients.

Method: We recruited 45 individuals diagnosed with ALS and 40 healthy controls. Both groups underwent 3T MRI and electroencephalography. Various mathematical post-processing methods were applied to both biological signals.

Results: ALS patients presented anatomical changes characterized by: nerve tracts with lower values of fiber number, diameter, volume, and area; decreased density of gray and white matter in motor and extra-motor brain structures; and lower values of global cortical thickness. Regarding functional changes, they showed a global decrease in the spectral power of the alpha band and a focal increase in the theta, delta, and beta bands, as well as a global increase in connectivity. These changes were observed from relatively early stages of the disease and became more pronounced as the disease duration increased.

Conclusions: Brain anatomical and functional alterations in ALS patients were demonstrated, and quantitative parameters that could be proposed as biomarkers were provided.

Keywords: ALS, tractography, cortical thickness, spectral power, connectivity

1. Introducción

La Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es una enfermedad neurodegenerativa en la que se afecta la vía motora voluntaria, lleva a discapacidad temprana y progresa a un desenlace fatal en un período entre 2-5 años. El diagnóstico es clínico, apoyado en los estudios neurofisiológicos, imagenológicos y de laboratorio. No existe un tratamiento efectivo y a nivel internacional se trabaja en la búsqueda de biomarcadores que permitan un diagnóstico oportuno y seguimiento adecuado de estos pacientes. [1, 2].

Los métodos de post-procesamiento de señales biológicas son algoritmos matemáticos que permiten obtener información detallada y precisa de las mismas que son imperceptibles con el análisis visual. Su aplicación al análisis de las imágenes de resonancia magnética (IRM) y del electroencefalograma (EEG), constituyen un importante paso de avance que ha revolucionado el campo de las Neurociencias, siendo propuestos como biomarcadores en la evaluación de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, dada su factibilidad y su relativo bajo costo. [3, 4, 5]. Nuestro objetivo fue describir los cambios anatómicos y funcionales cerebrales que se producen en los pacientes con ELA.

2. Metodología

Se reclutaron 45 individuos con diagnóstico de ELA esporádica, según los criterios de El Escorial. De ellos 23 fueron hombres y 22 mujeres. La edad de los pacientes osciló de 30-66 años, con media de 53.83 años. Además, se estudió un grupo control, compuesto por 40 sujetos sanos, pareados en edad y sexo con los pacientes. Tanto a los pacientes como los sujetos sanos se les realizó un minucioso examen físico general y neurológico. Se utilizó la escala funcional de ELA revisada ALSFRS-R, por sus siglas (*Rating Scale Reviewed*) para evaluar el estado funcional de los pacientes con ELA.

La investigación fue aprobada por el comité de ética de CNEURO. Todos los individuos estuvieron de acuerdo en participar y firmaron el modelo de consentimiento informado. Todos los procedimientos del estudio estuvieron acordes con los principios éticos de la institución y con los expuestos en la declaración de Helsinki.

2.1. Registro y procesamiento de imágenes de Resonancia magnética (RMI)

Se utilizó un escáner de alto campo (3T), marca Allegra (de Siemens), con una bobina de cuadratura estándar. Se adquieren las secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y Difusión.

Las imágenes se reorientaron, se alinearon las comisuras, se corrigieron las distorsiones producidas por artefactos y por las corrientes de Eddy, se estimó el tensor de difusión (DTI) a partir de las imágenes ponderadas en difusión, se construyeron mapas escalares, se construyó el trayecto de los tractos de forma automatizada a través algoritmos matemáticos determinísticos y posteriormente se visualizaron estos trayectos.

Se seleccionaron las regiones de interés (ROI del inglés *Regions of Interest*): tracto cortico-espinal (TCE), fascículo arqueado (FArq) y radiación óptica (RO). Una vez que se construyeron estos tractos, de ellos se obtuvieron los siguientes parámetros cuantitativos: número de fibras, longitud media, diámetro, volumen, área, irregularidad, anisotropía fraccional (FA), difusividad media (MD), difusividad axial, difusividad axial (AD) y difusividad radial (RD). Se aplicó el método de Morfometría basada en vóxeles (MBV) de manera automatizada, utilizando la técnica cerebro completo, para ello se utilizó el software Statistical Parametric Mapping (SPM 8) que corre en Matlab 2017A, utilizando el método de DARTEL. Las imágenes ponderadas en T1 se segmentaron, se normalizaron espacialmente en el espacio MNI (*Montreal Neurological Institute*), posteriormente las imágenes fueron suavizadas a través de un filtro Gaussiano de 10 mm. Finalmente se aplicó el análisis estadístico para la comparación del grupo de pacientes con el grupo de individuos sanos, utilizando una *t de student* para muestras independientes y tomando como nivel de significación estadística $p < 0.05$. Por último, se visualizaron las áreas de significación estadística a través del software MRICroGL.

Además, se aplicó el método de grosor cortical, para lo cual se utilizó la herramienta *Computational Anatomy Toolbox* (CAT), que corre dentro del SPM12. El mismo utiliza un método completamente automatizado que permite medir el grosor cortical y la reconstrucción de la superficie central en un solo paso. A través de esta misma herramienta se construyó y visualizó el mapa de significación

estadística resultante de la comparación entre el grupo de pacientes y el grupo de individuos sanos

2.2. Registro y procesamiento de Electroencefalograma (EEG)

El registro electroencefalográfico se realizó utilizando el equipo Medicid 5, software Neuronic EEG registro, versión 7.2.1 (Neuronic S.A), se utilizaron los parámetros técnicos convencionales y protocolo estándar de 19 canales.

Se procesaron los segmentos contenidos en las ventanas de EEG seleccionadas.

De manera automatizada a través de este software se convirtió la señal electroencefalográfica digital obtenida en el dominio del tiempo al dominio de la frecuencia, mediante la aplicación de la transformada rápida de Fourier (FFT). Se calcularon las matrices espectrales, con 48 frecuencias desde 0.78 Hz a 19.15 Hz. Con el objetivo de eliminar el efecto de la variabilidad anatómica y de la atenuación de la señal producida por otras fuentes se aplicó el Factor de escala global (FEG). Además, se utilizó el z-espectro, resultante de aplicar el valor normativo del espectro por cada derivación.

Se utilizó el modelo matemático de banda estrecha (CROSS espectro). Para la evaluación de los generadores de fuentes o tomografía eléctrica cerebral, se utilizó el método VARETA (*Variable Resolution Brain Electromagnetic Tomography*), el cual estima el origen de la fuente de corriente a partir de los valores de voltaje registrados en los diferentes electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Se realizó test de permutaciones ($n=1000$) para llevar a cabo la comparación entre grupos.

Además, se realizó el análisis de conectividad basada en EEG. Este análisis fue realizado a nivel del electrodo. Para ello se utilizó el toolbox HERMES, el mismo corre en ambiente de MATLAB 2017 a; se introdujeron las ventanas del EEG en formato txt. Los parámetros analizados fueron: correlación, coherencia real, coherencia imaginaria (medidas clásicas), acoplamiento de fase, índice rho, direccionalidad de fase (medidas de sincronización de fase), probabilidad de sincronización o *synchronization likelihood* (SL) (parámetro basado en sincronización generalizada), causalidad de Ganger (parámetro basado en causalidad de Ganger), así como información mutua y transferencia de entropía (medidas basadas en teoría de la información).

Para la realización de análisis estadístico se utilizó el software STATISTICA 12. Se aplicaron medidas de estadística descriptiva (media, desviación estándar). Se utilizó la t-student para la comparación de los parámetros medios entre grupos. Se realizó análisis de regresión entre los parámetros de la IRM y del EEG con el tiempo de evolución de la enfermedad, así como con el puntaje de la escala clínica de evaluación ALSFRS-R, en el grupo de pacientes. Se fijó un intervalo de confianza de 95%, prefijando una zona de rechazo (alfa) de 0.05, asociado a un umbral de significación de $p<0.05$, en todos los análisis estadísticos realizados

3. Resultados

El grupo de pacientes con ELA presentó el TCE con menor número de fibras ($p=0.03$), menor diámetro ($p=0.03$), menor volumen ($p=0.04$), menor área ($p=0.03$) con relación al grupo de individuos sanos. Además, este grupo mostró valores inferiores de FA ($p=0.03$). La RO se observó con disminución del área total ($p=0.03$) y de la RD ($p=0.04$) con relación al grupo de individuos sanos, así como incremento de la MD. (Figura 1). Los resultados del análisis de regresión mostraron que el número de fibras del disminuye a medida que el tiempo de evolución de la enfermedad se incrementa y cuando la escala ALSFRS-R disminuye su puntaje ($p<0.05$).

La MBV mostró reducción estadísticamente significativa de la densidad de sustancia gris en los pacientes con ELA en relación al grupo de individuos sanos en las siguientes estructuras cerebrales: giro cingulado, porción anterior del lóbulo occipital, lóbulo frontal y parietal, lobulillo paracentral, uncus, giro para-hipocampal, giro lingual, médula oblongada, techo mesencefálico, ínsula, claustro, núcleos talámicos, globo pálido, putámen y núcleo amigdalino. ($T=7.15043$, $p=0.00$). (Figura 2).

En el análisis de la sustancia blanca se observó con reducción estadísticamente significativa de su densidad en: el cuerpo caloso, tracto cortico-espinal (a nivel del mesencéfalo, puente y médula oblongada), cápsula interna, cápsula externa, radiación óptica, fascículo longitudinal medio e inferior, sustancia blanca de los lóbulos frontal, parietal y occipital. ($T=7.20583$, $p=0.01$). (Figura 3). El grupo de pacientes con ELA mostró disminución global del valor medio de grosor cortical de forma significativa al ser comparado con el grupo de individuos sanos ($t=2.27138$, $p=0.003$). (Figura 4).

El análisis estadístico automatizado grupal del grosor cortical demostró una disminución de este parámetro de manera significativa a nivel del área parietal y en las porciones superior y posterior del lóbulo frontal en el grupo de pacientes con relación al grupo de individuos sanos. ($T=3.610485$, $p=0.002$). (Figura 5).

Este parámetro disminuyó a medida que aumentaba el tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0.00$) y a medida que la escala clínica ALSFRS-R empeoraba (menor valor de puntaje en la escala), ($p=0.00$).

El análisis espectral de la señal electroencefalográfica demostró que los pacientes con ELA presentaron disminución significativa del poder o energía espectral de la banda alfa de forma global, así como incremento de la energía de la banda delta (en regiones fronto-centrales), theta (en regiones fronto-temporales) y beta (en regiones fronto-centro-temporales), con relación al grupo de individuos sanos ($p=0.001$). (Figura 6)

Este hallazgo también fue apoyado por el análisis de los generadores de fuente donde se pudo apreciar que los pacientes con ELA presentaban un incremento significativo de los generadores en la banda delta (en regiones centro-temporales, $p=0.002$), theta (en regiones fronto-centro-temporales, $p=0.002$) y beta (en regiones centro-parietales, $p=0.002$) al ser comparados con el grupo de individuos sanos. (Figura 7).

A medida que aumentaba el tiempo de evolución de la enfermedad disminuía la energía del espectro de frecuencia en la banda alfa y se incrementaba el de las bandas delta y beta. Se pudo demostrar a través de una comparación entre grupos (hasta 6 meses de evolución/más de 6 meses de evolución) que existían diferencias estadísticamente significativas en algunas de estas variables. Lo que indica que se afectan en un estadio ligeramente temprano de la enfermedad. (Figura 8).

A medida que aumentaba la intensidad de afectación clínica (menor puntaje en la escala ALSFRS-R) disminuía la energía del espectro de frecuencia en la banda alfa y se incrementaba el de las bandas delta, theta y beta. Se pudo demostrar a través de una comparación entre grupos con puntuación de hasta 40 en la escala ALSFRS-R/más de 40 que existían diferencias estadísticamente significativas en algunas de estas variables. Los pacientes con mayor afectación clínica (puntaje menor de 40) mostraron incremento

de la energía espectral de las bandas delta, theta y beta. (Figura 9).

El grupo de pacientes con ELA presentó un incremento de la conectividad cerebral global, a predominio de las regiones fronto-centro-parietales; lo cual traduce la reorganización de las redes neurales como mecanismo de adaptación al proceso de neurodegeneración que subyace en esta enfermedad. (Figura 10).

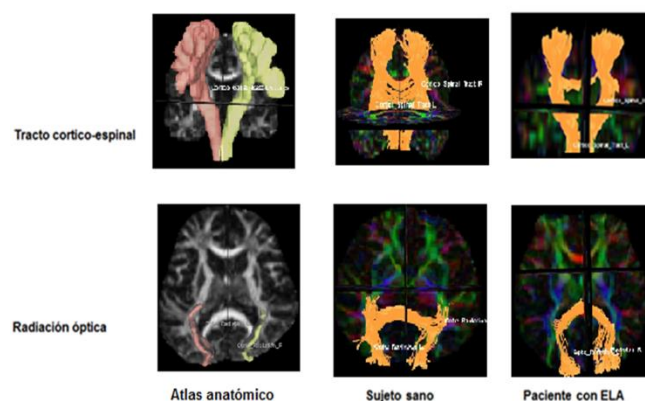


Figura 1. Tractografía. Note disminución del TCE y la RO en pacientes con ELA.

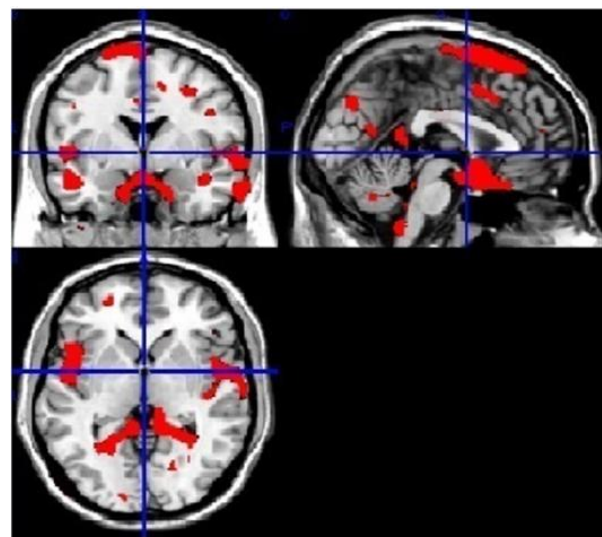


Figura 2. MBV. Cortes de imágenes de resonancia superpuestas. Las áreas coloreadas en rojo representan las zonas de significación estadística para la sustancia gris. ($T=7.15043$, $p=0.000$, corregido por método de comparaciones múltiples) en un grupo 45 pacientes con ELA comparados con 40 sujetos sanos.

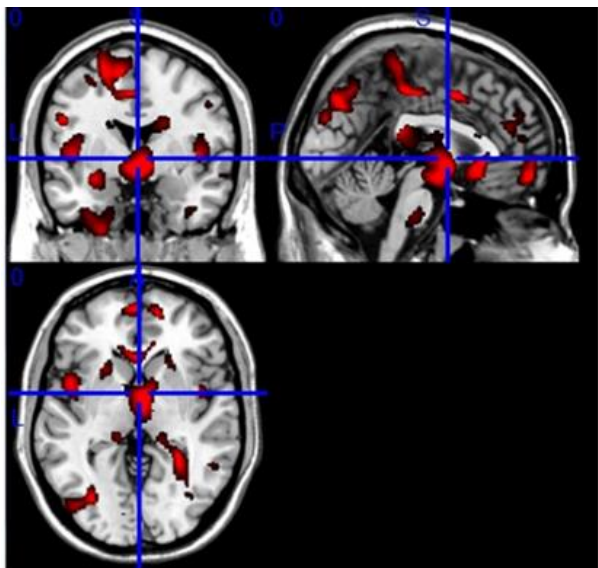


Figura 3. MBV. Cortes de imágenes de resonancia superimpuestas. Las áreas coloreadas en rojo representan las zonas de significación estadística para la sustancia blanca. ($T=7.20583$, $p=0.001$, corregido por método de comparaciones múltiples) en un grupo 45 pacientes con ELA comparados con 40 sujetos sanos.

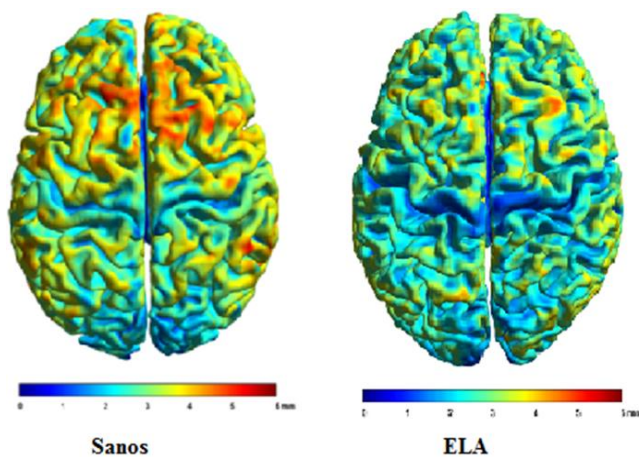


Figura 4. Valor medio de Grosor cortical, globalmente disminuido en los pacientes con ELA

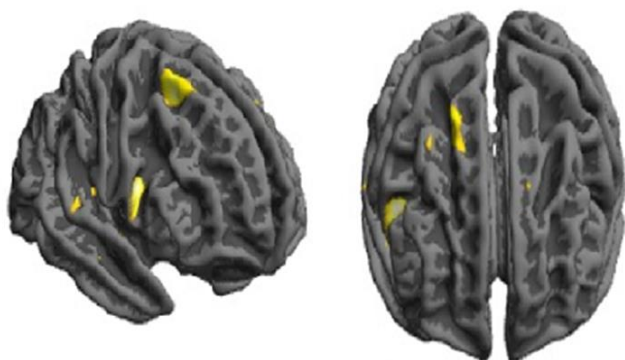


Figura 5. Mapa de significación estadística del grosor cortical, el cual se observa disminuido a nivel del área parietal y en las porciones superior y posterior del lóbulo frontal en el grupo de pacientes con ELA.

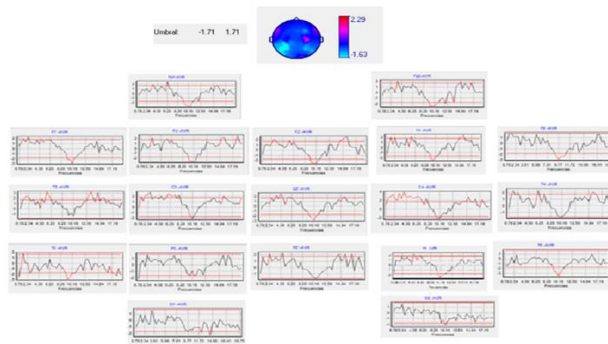


Figura 6. Comparación de los valores de energía espectral (medidas de banda estrecha) en las 19 derivaciones del EEG entre el grupo de pacientes con ELA y el grupo de sujetos sanos. La porción coloreada en rojo indica la zona de significación estadística. $p < 0.05$. Note que el grupo de pacientes muestra una disminución global de energía en la banda alfa y un incremento de la energía de las bandas delta (en regiones fronto-centrales), theta (fronto-temporales) y beta (fronto-centro-temporales)

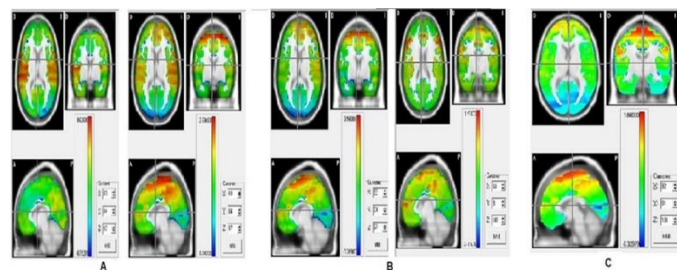


Figura 7. Mapas de significación estadística resultantes de la comparación de los parámetros de la tomografía eléctrica cerebral entre el grupo de pacientes y el grupo sano. $p < 0.05$.

A. En el rango de frecuencias delta (0.78-3.91 Hz). Aumentado en el grupo de pacientes en regiones centro-temporales.

B. En el rango de frecuencias theta (5.47-7.02 Hz). Aumentado en el grupo de pacientes en regiones fronto-centro-temporales.

C. En el rango de frecuencias beta (14.08 Hz). Aumentado en el grupo de pacientes en regiones centro-parietales.

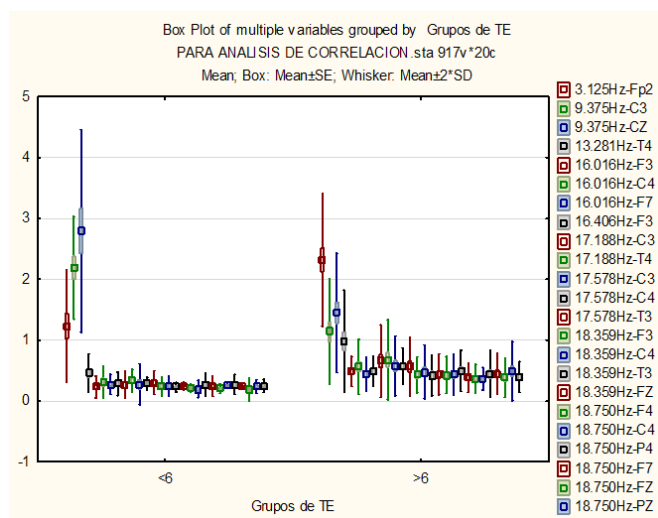


Figura 8. Valor de energía espectral de las diferentes bandas de frecuencias y derivaciones en pacientes con tiempo de evolución menor y mayor de 6 meses. Note que el grupo de pacientes con tiempo de evolución mayor de 6 meses muestra valores medios superiores de energía espectral en las bandas de frecuencia theta y beta, así como disminución de la energía en la banda alfa.

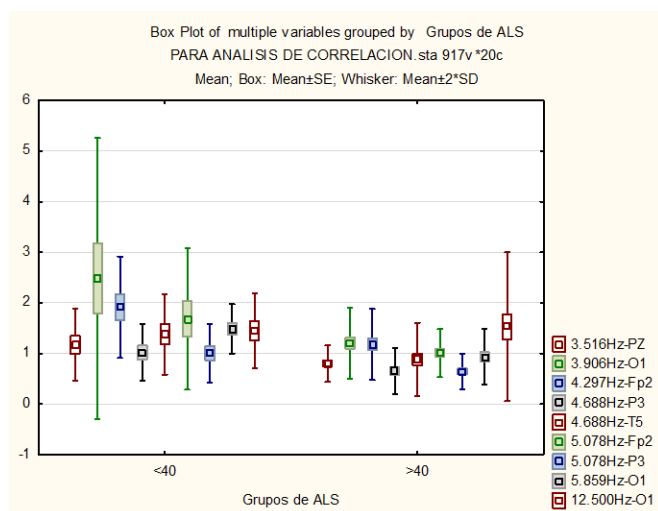


Figura 9. Valor de energía espectral de las diferentes bandas de frecuencias y derivaciones en pacientes con puntaje de la escala ALSFRS-R menor y mayor de 40 puntos. Note que el grupo de pacientes con puntaje inferior a 40 muestra valores medios superiores de energía espectral en la banda de frecuencia theta.

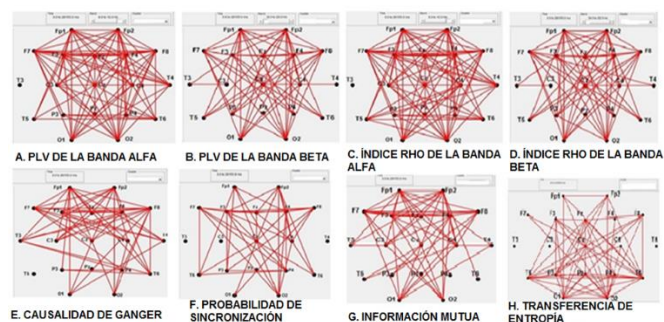


Figura 10. Significación estadística resultante de la comparación del análisis de los parámetros de conectividad funcional basados en EEG entre el grupo de pacientes y el grupo sano. $p < 0.05$. Todos incrementados en el grupo de pacientes.

4. Conclusiones

Se demostró alteración de la sustancia gris y blanca en estructuras motoras, con extensión a estructuras no motoras a través de los métodos de post-procesamiento de imágenes aplicados, contribuyendo a la descripción del proceso de neurodegeneración que subyace en esta enfermedad.

Se demostró que estos cambios anatómicos empeoran a medida que se incrementa el tiempo de evolución de la enfermedad y con el deterioro clínico de la misma.

Las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral demostradas en el grupo de pacientes empeoran a medida que se incrementa el tiempo de evolución de la enfermedad y con el deterioro clínico de la misma.

Se evidenciaron los cambios que se producen en las redes neurales como respuesta fisiológica a la neurodegeneración.

Se pudo establecer un punto de corte en el tiempo de evolución de la enfermedad (6 meses) y en la escala de evaluación clínica (40 puntos) a partir del cual se hacen visibles las alteraciones funcionales cerebrales.

Agradecimientos

A todo el personal técnico que apoyó nuestra investigación, a los pacientes y sus familiares

Referencias

- [1] F. Agosta, E.G. Spinelli and M. Filippi. Expert. Rev. Neurother. 18 (2018) 395-406. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: Current and emerging uses.

- [2] A.R. Alruwaili, K. Pannek, A. Coulthard, R. Henderson, N.D. Kurniawan and P. McCombe. 45 J. Neuroradiol. (2018) 41-48. A combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry study of the first MRI scan after diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis with subgroup analysis.
- [3] G. Assenza, V Di Lazzaro. Neural Regen Res. 10-8 (2015) 1216-1217. A useful electroencephalography (EEG) marker of brain plasticity: delta waves.
- [4] C. Babiloni, R.J. Barry, E. Başar, K.J. Blinowska, A. Cichocki, W.H.I.M. Drinkenburg, et. al. Clinical Neurophysiology 131 (2020) 285-307. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN-EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms). Part 1: Applications in clinical research studies.
- [5] H. Chen, Z. Zou, X. Zhang, J. Shi, N. Huang, Y. Lin. J Magn Reson Imaging. 54 (2021) 239-248. Dynamic changes in functional network connectivity involving amyotrophic lateral sclerosis and its correlation with disease severity.