

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 722**

21 Número de solicitud: 201890043

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61K 31/4415** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**16.12.2016**

30 Prioridad:

**21.12.2015 CN 201510969710**

**14.12.2016 CN 201611153606**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**12.02.2019**

71 Solicitantes:

**NANJING JIANRONG BIO-TECHNOLOGY CO.,  
LTD. (100.0%)**

**Room 815-2 Building A, Phase 1, Zhongdan  
Ecological Life Science Industrial Park 3-1  
Xinjinhu Road, Jiangbei New Area, Nanjing  
210032 JIANGSU CN**

72 Inventor/es:

**YUE, Maoxing y  
HUANG, Tongge**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

54 Título: **COMPOSICIÓN PARA TRATAR ENFERMEDADES DE LAS NEURONAS MOTORAS Y USO DE LA MISMA**

57 Resumen:

Composición para tratar enfermedades de las neuronas motoras y uso de la misma.

Se proporciona una composición para tratar enfermedades de las neuronas motoras y uso de la misma. Cada unidad de la composición comprende 0,3 a 8 g de sal de L-ornitina con un contenido en L-ornitina equivalente a 0,3 a 8 g, 0,5 a 5 g de ácido aspártico, y 2 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>. La composición puede mejorar o incluso revertir la progresión de las MND, y se puede usar para preparar fármacos o productos sanitarios para el tratamiento de las MND. La composición tiene las ventajas de ser segura y no tener efectos secundarios durante su uso a largo plazo, coste de tratamiento bajo, buen efecto, siendo por tanto adecuada para la promoción clínica.

ES 2 699 722 A2

**DESCRIPCIÓN**

**COMPOSICIÓN PARA TRATAR ENFERMEDADES DE LAS NEURONAS MOTORAS Y USO DE LA MISMA**

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo farmacéutico, y particularmente a una composición para tratar enfermedades de las neuronas motoras y al uso de la misma.

10 **Técnica anterior**

Las enfermedades de las neuronas motoras (MND) son un grupo de enfermedades crónicas, progresivas, degenerativas con causas desconocidas que afectan selectivamente las células del cuerno anterior en la médula espinal, las neuronas motoras en el pedúnculo cerebral, las células piramidales de la corteza cerebral, y el tracto piramidal, y se caracterizan por una patología de degeneración progresiva, necrosis y apoptosis de las neuronas motoras superiores e inferiores. Clínicamente, los pacientes tienen manifestaciones de daño de las neuronas motoras superiores y/(o) inferiores que son combinaciones diferentes de debilidad muscular, atrofia muscular, y signos del tracto piramidal, y finalmente mueren frecuentemente por insuficiencia respiratoria, con las funciones sensoriales y esfinterianas generalmente sin afectar. Debido a las diferentes combinaciones de síntomas y signos, se forman diversos tipos de MND, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), esclerosis lateral primaria (ELP), y parálisis bulbar progresiva (PBP), en la que la ELA es el tipo más común de enfermedad de las neuronas motoras crónica, y conocida también como "enfermedad de Lou Gehrig".

25

La etiología y la patogénesis siguen siendo inciertas en la actualidad. La etiología y la patogénesis generalmente aceptadas incluyen la teoría de la oxidación de radicales libres, la toxicidad de los aminoácidos excitadores, trastorno del factor neurotrófico, mecanismos autoinmunitarios, infección vírica y factores ambientales. Cada hipótesis está apoyada por algunas evidencias, y la comprensión más aceptada actualmente es la basada en los antecedentes genéticos, el daño oxidativo y el efecto excitotóxico conjuntamente dañan las neuronas motoras, afectando principalmente las estructuras y funciones de la mitocondria y el citoesqueleto.

35 No existe tratamiento claro y eficaz para la "ELA". El tiempo de supervivencia promedio de los

pacientes es solo de 2-5 años. La OMS considera la ELA como una de las cinco enfermedades terminales. Cada 90 minutos en el mundo muere 1 paciente con "ELA". De acuerdo con las estadísticas, al final de 2010, existen aproximadamente 200.000 pacientes con ELA en China. Actualmente, las medidas de tratamiento de las MND son principalmente aliviar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las medicaciones para la enfermedad incluyen principalmente Rilutek (Riluzol), el único fármaco actualmente homologado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la ELA, que es un fármaco que combate la toxicidad del glutamato, y es también el único fármaco que está actualmente confirmado que es eficaz en modelos animales y es eficaz en la clínica, y que puede retrasar la progresión de la enfermedad, donde el tiempo de supervivencia de los pacientes puede solo extenderse en aproximadamente seis meses. Otras medicaciones incluyen también Mecobalamin, vitaminas B, vitamina E, y una variedad de agentes neurotróficos. En la ciencia médica china tradicional, la enfermedad se clasifica como "parálisis flácida", y la patogénesis incluye debilidad de los cinco órganos internos, ausencia de fluido corporal, deficiencia de qi (o chi: flujo vital de energía, NT) y sangre, desnutrición de los músculos y tendones, y debilidad del estómago y el bazo. Se emplea un tratamiento dialéctico para el tratamiento de las enfermedades, en el que se proporcionan simultáneamente acupuntura y medicación, y el tratamiento se centra en ajustar las funciones del bazo y el estómago, tonificar y reforzar la debilidad del bazo, y reforzar la debilidad del corazón, pulmón, hígado, y riñón para mejorar los síntomas, retrasar el desarrollo, y aliviar la MND en los pacientes.

No existe fármaco o producto sanitario disponible actualmente que sea seguro, eficaz, y económico para las MND.

**RESUMEN**  
Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para el tratamiento de las MND.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso de la composición.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar las MND utilizando la composición.

El objeto de la presente invención se lleva a cabo a través de las siguientes soluciones técnicas.

Se proporciona una composición para tratar las MND, que comprende, en cada unidad, sustancias en cantidades que cumplen las siguientes relaciones proporcionales:

- 0,3 a 8 g de sal de L-ornitina con un contenido en L-ornitina equivalente a 0,3 a 8 g, 0,5 a  
5 5 g de ácido aspártico, y 2 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>;  
preferentemente 0,325 a 8 g de L-ornitina o una sal de L-ornitina con un contenido de  
L-ornitina equivalente a 0,325 a 8 g, 0,625 a 5 g de ácido aspártico, y 3 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>;  
preferentemente además 0,5 a 8 g de L-ornitina o una sal de L-ornitina con un contenido  
de L-ornitina equivalente a 0,5 a 8 g, 1 a 5 g de ácido aspártico, y 6 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>; o  
10 preferentemente además 0,325 a 0,65 g de L-ornitina o una sal de L-ornitina con un  
contenido de L-ornitina equivalente a 0,325 a 0,65 g, 0,625 a 1,25 g de ácido aspártico, y 3 a 10  
g de vitamina B<sub>6</sub>.

La composición comprende además, en cada unidad, uno o más de arginina, isoleucina,  
15 leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, histidina, glicina, alanina,  
prolina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, serina, tirosina, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina  
B<sub>3</sub>, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C y KCl.

Los aminoácidos pueden sustituirse por diversas sales solubles o derivados de las mismas.  
20

Por ejemplo, la lisina se sustituye por acetato de lisina, la cisteína se sustituye por  
N-acetil-L-cisteína, y la tirosina se sustituye por N-acetil-L-tirosina.

Las una cualquiera o más sustancias se utilizan en cantidades que cumplen la siguiente relación  
25 proporcional.

Los aminoácidos se utilizan en cantidades que cumplen la relación proporcional de 2,0-10 g de  
arginina, 2,0-10 g de isoleucina, 3,0-15 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina  
equivalente a 1,5-10 g, 0,2-3 de metionina, 0,3-3 g de fenilalanina, 1,0-10 g de treonina, 0,3-3 g  
30 de triptófano, 2,5-15 g de valina, 1,0-8 g de histidina, 1,5-8 g de glicina, 2,0-10 g de alanina,  
1,5-8 g de prolina, 0,1-3 g de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína  
equivalente a 0,1-3 g, 1,0-10 g de ácido glutámico, 0,5-5 g de serina, y N-acetil-L-tirosina con un  
contenido de tirosina equivalente a 0,1-3 g.

Las vitaminas se utilizan en cantidades que cumplen la relación proporcional de 1,0-4,0 mg de  
35

vitamina B<sub>1</sub>, 1,0-4,0 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 10-40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 3,0-10 mg de ácido pantoténico, 0,1-0,4 mg de biotina, 0,1-0,8 mg de ácido fólico, 2,0-12 µg de vitamina B<sub>12</sub>, y 1,0-6,0 g de vitamina C.

5 KCl se usa en una cantidad de 5-10 ml de KCl al 10%.

Preferentemente, los aminoácidos se utilizan en cantidades que cumplen la relación proporcional de 2,2-4,4 g de arginina, 2,2-4,4 g de isoleucina, 3,4-6,8 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a 1,8775-3,755 g, 0,3-0,6 g de metionina, 0,4-0,8 g de fenilalanina, 1,15-2,3 g de treonina, 0,375-0,75 g de triptófano, 2,65-5,3 g de valina, 1,175-2,35 g de histidina, 1,575-3,15 g de glicina, 2,075-4,15 g de alanina, 1,775-3,55 g de prolina, 0,1375-0,275 g de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína equivalente a 0,15-0,3 g, 1,425-2,85 g de ácido glutámico, 0,925-1,85 g de serina, y N-acetil-L-tirosina con un contenido de tirosina equivalente a 0,175-0,35 g.

15 Las vitaminas se utilizan en cantidades que cumplen la relación proporcional de 1,0-4,0 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 1,0-4,0 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 10-40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 3,0-10 mg de ácido pantoténico, 0,1-0,4 mg de biotina, 0,1-0,8 mg de ácido fólico, 2,0-12 µg de vitamina B<sub>12</sub>, y 1,0-6,0 g de vitamina C.

20 KCl se usa en una cantidad de 5-10 ml de KCl al 10%.

Como alternativa, preferentemente, los aminoácidos se utilizan en cantidades que cumplen la relación proporcional de 3,0-10 g de arginina, 3,0-10 g de isoleucina, 5,0-15 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a 3,0-10 g, 0,5-3 de metionina, 0,5-3 g de fenilalanina, 3,0-10 g de treonina, 0,5-3,0 g de triptófano, 5,0-15 g de valina, 3,0-8,0 g de histidina, 3,0-8,0 g de glicina, 3,0-10 g de alanina, 3,0-8,0 g de prolina, 0,1-3,0 g de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína equivalente a 0,1-3,0 g, 3,0-10 g de ácido glutámico, 0,5-5,0 g de serina, y N-acetil-L-tirosina con un contenido de tirosina equivalente a 0,1-3 g.

30 Las vitaminas se utilizan en cantidades que cumplen la relación proporcional de 2,0-4,0 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 2,0-4,0 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 20-40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 6,0-10 mg de ácido pantoténico, 0,2-0,4 mg de biotina, 0,2-0,8 mg de ácido fólico, 4,0-12 µg de vitamina B<sub>12</sub>, y 35 2,0-6,0 g de vitamina C.

Específicamente, la composición comprende, en cada unidad, sustancias en cantidades que cumplen las siguientes relaciones proporcionales: 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 0 o 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina), 3,0-5,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, 0 o 5-10 ml de KCl al 10%, y 0 o 2,0-6,0 g de vitamina C; o 4,4 g de isoleucina, 6,8 g de leucina, 5,3 g de acetato de lisina (equivalente a 3,775 g de lisina), 0,6 g de metionina, 0,8 g de fenilalanina, 2,3 g de treonina, 0,75 g de triptófano, 5,3 g de valina, 4,4 g de arginina, 2,35 g de histidina, 3,15 g de glicina, 4,15 g de alanina, 3,55 g de prolina, 1,25 g de ácido aspártico, 0,275 g de asparagina, 0,4 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,3 g de cisteína), 0 o 2,85 g de ácido glutámico, 0,83 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,65 g de L-ornitina), 1,85 g de serina, 0,43 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,35 g de tirosina), 3,0-10 g de vitamina B<sub>6</sub>, 0 o 5-10 ml de KCl al 10%, y 0 o 2,0-6,0 g de vitamina C.

Una cualquiera de las composiciones puede comprender además una cantidad adecuada de glucosa al 5% y una inyección de cloruro de sodio (GNS al 5%), inyección de cloruro de sodio al 0,9% (NS al 0,9%), o una inyección de glucosa al 10%.

Para la composición que comprende glucosa, puede añadirse adicionalmente insulina en una cantidad de una unidad (1u) de insulina por 3-5 de glucosa, y preferentemente una unidad (1u) de insulina por 4 g de glucosa.

Más adicionalmente, en una realización preferida de la composición, la composición tiene una fórmula que comprende específicamente:

250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g o 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 250 ml o 500 ml de inyección de compuesto de aminoácido;

250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g o 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 250 ml o 500 ml de inyección de compuesto de aminoácido + 2,0 g de vitamina C;

250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g o 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 250 ml o 500 ml de inyección de compuesto de aminoácido + 5 ml de cloruro de potasio al 10%;

250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g o 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 250 ml o

500 ml de inyección de compuesto de aminoácido + 2,0 g de vitamina C + 5 ml de cloruro de potasio al 10%;

250 ml de glucosa al 5% e inyección de cloruro de sodio + 4u de inyección de insulina + 3,0 g o 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C + 5 ml de cloruro de potasio al 10% + 250 ml de inyección de compuestos de aminoácido; o

250 ml de inyección de glucosa al 10% + 8u de inyección de insulina + 3,0 g o 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C + 5 ml de cloruro de potasio al 10% + 250 ml de inyección de compuestos de aminoácido,

donde

la inyección del compuesto de aminoácido comprende, en cada 1000 ml, 8,80 g de isoleucina, 13,60 g de leucina, 10,60 g de acetato de lisina (equivalente a 7,51 g de lisina), 1,20 g de metionina, 1,60 g de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 8,80 g de arginina, 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de prolina, 2,50 g de ácido aspártico, 0,55 g de asparagina, 0,80 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,60 g de cisteína), 5,70 g de ácido glutámico, 1,66 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 1,30 g de L-ornitina), 3,70 g de serina, y 0,86 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,70 g de tirosina).

Una cualquiera de las composiciones está en cualquier forma farmacéutica que sea farmacéuticamente aceptable o cualquier forma farmacéutica que esté aceptada por los productos sanitarios, y preferentemente en la forma farmacéutica de soluciones inyectables, líquidos orales, comprimidos, gránulos, cápsulas, y polvos solubles instantáneos. Una forma farmacéutica correspondiente puede contener excipientes comúnmente utilizados adecuados para la forma farmacéutica, tal como agua, estearato de magnesio, y dextrina, etc., que son bien conocidos por los expertos en la materia.

Se proporciona también el uso de cualquiera de las composiciones en la preparación de fármacos o productos farmacéuticos para tratar las MND. Las MND comprenden esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, o parálisis bulbar progresiva, y preferentemente, esclerosis lateral amiotrófica.

Se proporciona además un método para tratar las MND, que comprende proporcionar la composición a un paciente mediante inyección o administración oral, donde la inyección es preferentemente inyección intravenosa.

En el método, se administra al paciente la composición mediante inyección o administración oral durante 10-40 días y preferentemente 15-30 días en cada ciclo de tratamiento, y cuando se termina un ciclo de tratamiento, se continúa opcionalmente el siguiente ciclo de tratamiento o ninguno tras un tiempo de espera adecuado (por ejemplo, 10-15 días) según se desee.

5

Además, puede suplementarse una inyección de glucosa e insulina para los pacientes con disfagia, tos, o un problema alimentario. Debe señalarse que, como se ha observado clínicamente, el efecto del tratamiento no es evidente si la dosis diaria de vitamina B<sub>6</sub> es menor de 1,0 g.

10

Además, el efecto de tratamiento de la inyección directa de bolo intravenoso de vitamina B<sub>6</sub> sin diluir no es significativa.

15

El contenido de las sustancias en cada unidad de la composición de acuerdo con la presente invención puede también expresarse en partes en peso, sin alterar la relación proporcional del contenido de cada sustancia en la composición. Cada unidad se refiere generalmente a la dosificación diaria administrada a un paciente, y puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con la dolencia. Cuando se prepara en diferentes formas farmacéuticas, la dosificación diaria puede prepararse en un envase tal como un vial o una bolsa de solución inyectable, o en varias unidades básicas según se desee, tal como en diversos comprimidos.

20

Los aminoácidos en la presente invención son preferentemente L-aminoácidos.

25

Se describe el mecanismo de tratamiento para las MND con la composición de la presente invención.

30

El potencial en reposo se refiere a la diferencia de potencial entre los lados interno y externo de la membrana celular cuando la célula no se estimula (en un estado de reposo). Como es bien sabido, el potencial en reposo existe en las fibras nerviosas y las fibras musculares. J. Bernstein propuso por primera vez en 1902 que la distribución de K<sup>+</sup> en ambos lados de la membrana neuronal es desigual y la permeabilidad selectiva de la membrana al ión potasio es la causa del potencial en reposo. Las células nerviosas en reposo son muy permeables a K<sup>+</sup>, y menos permeables a Na<sup>+</sup>. Esta permeabilidad selectiva crea un gradiente de concentración de K<sup>+</sup> a través de la membrana y crea una diferencia de potencial transmembrana. Puede observarse que las distribuciones desiguales de iones en los lados interno y externo de la membrana celular

35

y la permeabilidad diferente a diferentes iones en un estado de reposo son los prerrequisitos para la generación del potencial en reposo. La concentración de  $\text{Na}^+$  extracelular es mayor que la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular, y la concentración de  $\text{K}^+$  intracelular es mucho mayor que la concentración de  $\text{K}^+$  extracelular, de tal manera que existe una diferencia en las concentraciones de iones a ambos lados de la membrana celular. Además, existe también una diferencia de potencial. La cinética de difusión de los iones depende de la diferencia de concentración y de la diferencia de potencial. En un estado de reposo, las células solo son permeables a  $\text{K}^+$  y mucho menos permeables a  $\text{Na}^+$  y otros iones.  $\text{K}^+$  se difunde fuera de la membrana impulsado por la diferencia de concentración. Como  $\text{K}^+$  es un ion positivo, una diferencia de potencial externa positiva a interna negativa resultante de la difusión hacia afuera evitará la difusión adicional de  $\text{K}^+$ . Cuando la fuerza de impulsión de la diferencia de concentración que impulsa a  $\text{K}^+$  a fluir hacia afuera es igual a la fuerza de resistencia de la fuerza potencial que evita que  $\text{K}^+$  fluya hacia afuera, el flujo de salida de  $\text{K}^+$  se detiene, tras lo cual, el potencial transmembrana se denomina potencial de equilibrio de  $\text{K}^+$ . El nivel del potencial en reposo se ve principalmente alterado por los siguientes factores. (1) La concentración extracelular de  $\text{K}^+$  altera el nivel del potencial en reposo. Si la concentración extracelular de  $\text{K}^+$  aumenta y la diferencia de concentración intracelular de  $\text{K}^+$  disminuye, entonces, el flujo de salida de  $\text{K}^+$  disminuirá, y el potencial en reposo también disminuirá. (2) La permeabilidad relativa de la membrana a  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$  altera el nivel del potencial en reposo. Si la permeabilidad de la membrana a  $\text{K}^+$  aumenta, entonces, el potencial en reposo aumentará, y si la permeabilidad de la membrana a  $\text{Na}^+$  aumenta, el potencial en reposo disminuirá. (3) El nivel de actividad de la bomba de sodio altera el potencial en reposo.

El potencial de acción se refiere a un cambio de potencial rápidamente expandible producido sobre la base del potencial en reposo cuando se estimulan las células excitables. El mecanismo subyacente a la producción del potencial de acción es que la concentración del  $\text{Na}^+$  extracelular es mayor que la concentración del  $\text{Na}^+$  intracelular, y por tanto  $\text{Na}^+$  tiene una tendencia de fluir hacia dentro a lo largo de la diferencia de concentración. En un estado de reposo, la permeabilidad de la membrana celular a  $\text{Na}^+$  es pequeña, y el flujo de entrada de  $\text{Na}^+$  es por tanto muy bajo. Cuando se estimulan las células, un pequeño número de canales de  $\text{Na}^+$  en la membrana celular se activan y abren,  $\text{Na}^+$  fluye a lo largo de la diferencia de concentración y la diferencia de potencial, el potencial negativo en el lado interno de la membrana se hace gradualmente más pequeño, y se produce la despolarización. Cuando la despolarización alcanza un determinado grado, un gran número de canales de sodio en la membrana se activan y se abren, y un gran número de  $\text{Na}^+$  fluye hacia el interior, dando lugar a que se desencadene

el potencial de acción. El potencial de membrana crítico al cual la permeabilidad de la membrana a  $\text{Na}^+$  aumenta de repente se denomina potencial de umbral. El potencial de umbral es aproximadamente 10-20 mv más pequeños que el potencial en reposo, y el potencial de umbral de las células nerviosas es aproximadamente de -55 mv. La estimulación puede dar

5 lugar al desencadenamiento del potencial de acción solo cuando el potencial negativo en el lado interno de la membrana se reduce al potencial de umbral. Como  $\text{Na}^+$  se difunde a lo largo de la diferencia de concentración y la diferencia de potencial,  $\text{Na}^+$  fluye a alta velocidad, de tal manera que el potencial negativo en el lado interno de la membrana disminuye y desaparece rápidamente, y además se convierte en un potencial positivo. El potencial positivo formado en el

10 lado interno de la membrana crea una fuerza de resistencia inducida por el campo eléctrico en el flujo de entrada de  $\text{Na}^+$ , para evitar la entrada de  $\text{Na}^+$ . Cuando la fuerza (diferencia de concentración) que impulsa a  $\text{Na}^+$  a fluir hacia dentro es igual a la fuerza (fuerza de resistencia inducida por el campo eléctrico) que evita que  $\text{K}^+$  fluya hacia dentro, el flujo de entrada de  $\text{K}^+$  se detiene, tras lo cual, el potencial de acción alcanza la máxima amplitud, es decir, el potencial de

15 equilibrio eléctrico-químico del  $\text{Na}^+$ , mediante el cual se forma una fase ascendente del potencial de acción. El tiempo de apertura de los canales de sodio es corto, y los canales de sodio se inactivan y cierran rápidamente. En este momento, la permeabilidad de la membrana celular a  $\text{K}^+$  aumenta, y un gran número de  $\text{K}^+$  fluye hacia afuera rápidamente a lo largo de la diferencia de concentración y la diferencia de potencial, de tal manera que el potencial en el lado interno

20 de la membrana cambia de un valor positivo a un valor negativo, se produce la repolarización, y vuelve al nivel al estado de reposo, formando un estado descendente del potencial de acción. En pocas palabras, la fase ascendente del potencial de acción es el potencial de equilibrio electroquímico formado por la entrada de  $\text{Na}^+$ , y la fase descendente del potencial de acción es el potencial de equilibrio electroquímico formado por la salida de  $\text{K}^+$ . Una vez que se produce un

25 potencial de acción en la célula, el potencial de membrana vuelve básicamente al nivel del estado de reposo, pero la distribución de iones no. Hay demasiado  $\text{K}^+$  fuera de la célula, y demasiado  $\text{Na}^+$  dentro de célula. En este momento, se activa la bomba de sodio de la membrana celular. La bomba de sodio actúa para bombear el  $\text{K}^+$  extracelular en exceso al interior de la célula y bombear el exceso de  $\text{Na}^+$  intracelular fuera de la célula para restaurar los

30 niveles anteriores durante el estado de reposo y preparar la siguiente excitación.

Los aminoácidos son las sustancias más esenciales que constituyen las proteínas en el interior y están correlacionados con las actividades de la vida de los organismos vivos. Son las unidades básicas que constituyen las moléculas de proteínas y están estrechamente

35 relacionadas con las actividades de la vida de los organismos vivos. Los aminoácidos tienen

especiales funciones fisiológicas en los anticuerpos y son uno de los nutrientes esenciales en los organismos. Mediante el metabolismo, los aminoácidos juegan un papel en (1) la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos en seres humanos; (2) conversión en ácidos, hormonas, anticuerpos, creatina y otras sustancias nitrogenadas; (3) conversión en hidratos de carbonos y grasas; y (4) oxidación en dióxido de carbono, agua y urea, para generar energía.

L-ornitina es un aminoácido no proteínogénico, que está principalmente implicado en el ciclo de la urea en organismos y juega un importante papel en la excreción del nitrógeno amoniacal procedente del cuerpo. La carbamoil fosfato sintasa I es una enzima implicada en el ciclo de la urea y está presente en las mitocondrias, donde el amoníaco se utiliza como fuente de nitrógeno, se necesita N-acetilglutamato, y el fosfato de carbamilo resultante se utiliza para sintetizar una urea. La carbamoil fosfato sintasa II está presente en el citosol, donde la glutamina se utiliza como fuente de nitrógeno, y no se necesita ácido N-acetilglutámico, y el fosfato de carbamilo sintetizado se utiliza para sintetizar pirimidinas. La primera etapa de reacción catalizada por la carbamoil fosfato sintasa I es una etapa limitante de la velocidad en el ciclo de la urea. La carbamoil fosfato sintasa I se activa mediante la N-acetilglutamato alosterasa. Este metabolito se sintetiza a partir de glutamato y acetil CoA bajo la catálisis de la N-acetilglutamato sintasa. Cuando aumenta la velocidad de degradación de los aminoácidos, como resultado de la transaminación, la concentración del glutamato aumenta de acuerdo con ello, y el aumento en la concentración de glutamato promueve la síntesis del N-acetilglutamato, dando como resultado la activación de la carbamoil fosfato sintasa, de tal manera que se acelera la síntesis de urea. Por lo tanto, el nitrógeno en exceso producido por la degradación de aminoácidos se excreta eficazmente desde el cuerpo. Como la arginina es un activador de la N-acetilglutamato sintasa, un aumento en la concentración de arginina acelera también la síntesis de urea.

El ácido aspártico promueve el ciclo de los ácidos tricarbónicos mediante desaminación para producir ácido oxaloacético, de tal manera que el ácido aspártico es un componente importante en el ciclo de los ácidos tricarbónicos. El ácido aspártico juega también un papel importante en el ciclo de la ornitina y la síntesis de nucleótidos, y es un precursor para sintetizar diversos aminoácidos y bases púricas y pirimidínicas. Tiene una fuerte afinidad por las células, y se puede usar como transportador de los iones de potasio y magnesio para administrar electrolitos al miocardio, para promover la despolarización celular, mantener la contractilidad del miocardio, reducir el consumo de oxígeno miocárdico, y ejercer un efecto protector sobre el miocardio en el caso de hipoxia por un trastorno de circulación coronaria. Es decir, el ácido aspártico puede

participar directamente en el ciclo de la urea y en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y la síntesis de ácidos nucleicos en los hepatocitos, que es beneficiosa para reparar el daño en los hepatocitos. Además, puesto que el ácido aspártico promueve indirectamente el metabolismo por el ciclo de los ácidos tricarbóxicos en los hepatocitos, y proporciona los productos intermedios del metabolismo de la energía, el ácido aspártico promueve la producción de energía en los hepatocitos, y permite que se restauren rápidamente diversas funciones de los hepatocitos dañados. Por lo tanto, el uso de L-ornitina y ácido aspártico de forma combinada puede estimular la actividad del ciclo de la urea hepática y promover la síntesis de glutamina, potenciando por tanto mucho la función de detoxificación del hígado, reduciendo rápidamente el amoníaco en sangre, y promoviendo la reparación y la regeneración de los hepatocitos. Por lo tanto, la presencia de aminoácidos en el cuerpo humano proporciona no solo una importante materia prima para la síntesis de proteínas, sino que proporciona también una base material para promover el crecimiento y el metabolismo normal, y el mantenimiento de la vida.

Las vitaminas B son vitaminas solubles en agua e incluyen vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, ácido nicotínico, ácido pantoténico, ácido fólico, y otros, que son sustancias indispensables para promover el metabolismo in vivo de conversión en calor de los hidratos de carbono, grasas, y proteínas. Se comportan de manera sinérgica para regular el metabolismo, promover el sistema inmunitario y promover el crecimiento y la división celular. Probablemente, la vitamina B<sub>6</sub> es una de las más importantes de todas las vitaminas B. La vitamina B<sub>6</sub> también se conoce como piridoxina, que incluye piridoxol, piridoxal y piridoxamina. El piridoxol puede convertirse en piridoxal o piridoxamina en tejidos animales, y la vitamina B<sub>6</sub> está mayoritariamente presente en tejidos animales como piridoxal y piridoxamina. Piridoxal y piridoxamina son interconvertibles con fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina, y están finalmente presentes en los tejidos y participan en la transaminación en la forma de un fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina muy activos. En general, la vitamina B<sub>6</sub> presente en los músculos representa el 70-80% de la cantidad total en el cuerpo humano. La vitamina B<sub>6</sub> juega un papel clave en el metabolismo de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Por lo tanto, los trastornos en el metabolismo de los aminoácidos pueden producirse en aquellas personas que tienen un gran agotamiento de vitamina B<sub>6</sub>. La vitamina B<sub>6</sub> es una importante coenzima para el metabolismo y la síntesis de aminoácidos, y participa en los procesos fisiológicos tales como el metabolismo de los ácidos grasos insaturados. Es una coenzima de muchos sistemas enzimáticos importantes en un organismo, y es un nutriente necesario para el desarrollo normal de animales y la proliferación de bacterias y levaduras. Además, la vitamina B<sub>6</sub> es también un diurético natural. Diuresis significa detoxificación, y la infusión intravenosa de 5 g de vitamina B<sub>6</sub>

puede conducir a una urinación de aproximadamente 380 ml. La vitamina B<sub>6</sub> es una coenzima para el metabolismo de los aminoácidos, particularmente, para el metabolismo del glutamato (Glu) en el neurotransmisor ácido γ-aminobutírico (GABA) en seres humanos. Se sabe que las funciones de más de 60 enzimas en el hígado requieren la participación de la vitamina B<sub>6</sub>. La

5 vitamina B<sub>6</sub> juega un papel muy importante en la promoción del metabolismo enzimático normal en el cuerpo, y tiene una semivida corta y por tanto puede excretarse rápidamente. Además, el fosfato de piridoxal tiene también una función especial de promover la velocidad de los aminoácidos y el potasio que penetran en la célula.

10 El potasio es uno de los cationes inorgánicos más importantes en el cuerpo. El contenido de potasio en los electrolitos en el cuerpo es solo menor que el del sodio. El 98% de potasio está presente en las células, y solo un 2% está presente en los fluidos extracelulares. La concentración de potasio en suero es 3,5-5,5 mmol/l. La gran diferencia entre las concentraciones de potasio intracelulares y extracelulares es mantenida por el transporte

15 consumidor de energía de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa en la membrana celular. El potasio es una base material importante para e implicada en las funciones de todos los órganos en el cuerpo. Las funciones fisiológicas del potasio incluyen: (1) participar en los hidratos de carbono intracelulares y el metabolismo de las proteínas; (2) mantener la presión osmótica intracelular y regular el equilibrio ácido-base; (3) mantener el potencial de membrana en reposo, en el que el

20 potencial de membrana en reposo depende principalmente de la permeabilidad de la membrana celular a K<sup>+</sup> y la diferencia entre las concentraciones de K<sup>+</sup> en los lados interno y externo de la membrana celular; (4) mantener la excitabilidad neuromuscular, donde un alto nivel de potasio aumenta la excitabilidad neuromuscular, y un bajo nivel de potasio disminuye la excitabilidad; y (5) mantener la coordinación de la contracción miocárdica normal.

25 Se ilustra la transmisión sináptica mediada por acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor excitatorio en las articulaciones neuromusculares de los vertebrados (placas terminales motoras). La acetilcolina se sintetiza en el axoplasma del axón terminal de las neuronas colinérgicas. Colina y acetil-CoA producen acetilcolina bajo la acción de la colina

30 acetiltransferasa. La colina no se puede sintetizar en las células nerviosas, y se suministra principalmente a través de la circulación sanguínea, absorbida en células por el transportador de la colina, un transportador específico en la membrana celular. Los ésteres de colina se sintetizan en el hígado, la colina se almacena en células gliales, y la colina producida por la hidrólisis de la acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas puede también ser la fuente

35 de colina en la síntesis de la acetilcolina. Además, la acetilcolina se empaqueta en vesículas

sinápticas después de la síntesis. cada vesícula contiene aproximadamente  $10^3$ - $10^4$  moléculas de acetilcolina, y un gran número de dichas vesículas sinápticas están presentes en la vecindad de la membrana plasmática del axón presináptico. La llegada del potencial de acción excita la permeabilidad de la membrana presináptica a  $Ca^{2+}$ , que aumenta mucho, y  $Ca^{2+}$  fluye en el axoplasma a lo largo del gradiente de la concentración de iones. Debido al aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular, se promueve la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática, aumentando por tanto la liberación de acetilcolina en el espacio sináptico. Mediante este mecanismo, en respuesta a un potencial de acción, puede haber cientos de vesículas sinápticas que descargan acetilcolina al espacio sináptico de una articulación sináptica neuromuscular típica. Como resultado, la concentración de acetilcolina local aumenta lo suficiente como para ser "detectada" por el receptor de la acetilcolina, una proteína en la membrana plasmática de las células postsinápticas. Este neurotransmisor se une a muchas moléculas receptoras y estimula a las células postsinápticas para que produzcan los potenciales de acción. La acetilcolina se degrada a continuación rápidamente en ácido acético y colina por la acetilcolinesterasa en el espacio sinápticos, y la membrana postsináptica vuelve rápidamente al potencial en reposo. En este proceso, el efecto de la acetilcolina aumenta también la permeabilidad de la membrana a  $Na^+$  y  $K^+$ . Debido a que el gradiente electroquímico sobre la membrana postsináptica es más grande que el de  $K^+$ , el flujo de  $Na^+$  hacia el interior da como resultado la despolarización, dando lugar a que el potencial de membrana se altere. Siempre que exista un número suficiente de moléculas receptoras que se unan al neurotransmisor, esta perturbación local del potencial transmembrana es suficiente para estimular un nuevo potencial de acción en el neurilema o sarcolema donde se localiza el receptor. Por lo tanto, el número de receptores ocupados en un determinado momento gobierna el flujo hacia dentro de  $Na^+$ , y la variación en el potencial de membrana se determina de esta manera. Con la acetilcolinesterasa unida a la membrana postsináptica, la acetilcolina se hidroliza catalíticamente de forma rápida, el número de complejos transmisores-receptores se reduce rápidamente, y se produce la repolarización de la membrana, para prepararse para recibir nuevos potenciales de acción que estimulan la membrana presináptica para liberar más acetil colina en cuantos.

En general, el potencial en reposo, el potencial de acción, el potencial generador y el potencial sináptico generado por las neuronas dependen todos del gradiente iónico formado por el transporte activo de la barrera hematoencefálica, y la transmisión y la reproducción precisa de impulsos nerviosos dependen también del efecto de apantallamiento de la barrera hematoencefálica en las neuronas y de las fibras nerviosas. Los datos muestran que el nivel de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con MND es tres veces mayor que el de

en el 80% de los pacientes en el grupo del control.

El glutamato extracelular tiene una concentración demasiado alta que estimula en exceso sus receptores para producir efectos tóxicos significativos sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, mediante el uso de la presente invención, se ha descubierto que el nivel de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes está significativamente disminuido, las neuronas motoras se reparan, y los síntomas del paciente mejoran significativamente. Los motivos subyacentes incluyen los siguientes. (1) En la presente invención, el glutamato en exceso en el cuerpo puede reaccionar con cisteína y glicina de la presente invención para producir glutatión, con lo que se eliminan los radicales libres en el cuerpo, y se alivian los síntomas de los pacientes con MNDS. (2) En el hígado, el glutamato en exceso se desamina oxidativamente para producir  $\alpha$ -cetoglutarato y amoníaco en presencia de glutamato deshidrogenasa (donde la coenzima es  $\text{NAD}^+$  o  $\text{NADP}^+$ ). El amoníaco en exceso se combina con glutamato para producir glutamina, y con glutamina y ácido aspártico en la presente invención, se sintetizan nucleótidos de pirimidina en presencia de la carbamoil fosfato sintasa II. Además, se puede usar también glutamina, junto con la glicina y ácido aspártico en la presente invención, para sintetizar nucleótidos de purina. Además, el glutamato y la glicina y el ácido aspártico en la presente invención están implicados en la síntesis de novo de nucleótidos de purina en el citoplasma de los hepatocitos, proporcionando una fuente de nucleótidos in vivo. Por medio de la síntesis de nucleótidos de pirimidina y nucleótidos de purina, se promueve la síntesis de proteínas, las células neuronales dañadas se reparan, y el amoníaco en exceso producido por la desaminación oxidativa del glutamato se excreta desde el cuerpo mediante el ciclo de la urea activado por L-ornitina en los hepatocitos. (3) La glutamina producida puede penetrar directamente a través de la barrera hematoencefálica y descomponerse en amoníaco y glutamato. Aunque una concentración de glutamato extracelular demasiado alta tiene un efecto tóxico significativo sobre el sistema nervioso central, el glutamato intracelular es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso central de los mamíferos que está implicado en la regulación de muchas funciones importantes del sistema nervioso, y juega un papel clave en el desarrollo neural, el mantenimiento de la plasticidad sináptica, formación de circuitos neuronales, y los procesos de aprendizaje. (4) La vitamina  $\text{B}_6$  es un diurético natural, y diuresis significa detoxificación. Además, el fosfato de piridoxal puede promover la velocidad de los aminoácidos y el potasio que penetran en la célula. La alta dosis de vitamina  $\text{B}_6$  de la presente invención estimula la velocidad de entrada de los aminoácidos en las células neuronales, de tal manera que se proporcionan las materias primas para la reparación de neuronas y se acelera la reparación de las neuronas dañadas. Además, el  $\text{K}^+$  que penetra

rápidamente en las células neuronales promueve el metabolismo intracelular de los hidratos de carbono y las proteínas, regula la presión osmótica intracelular y regula el equilibrio ácido-base, aumenta el potencial en reposo de la membrana celular, aumenta la excitabilidad neuromuscular y hace que la contracción miocárdica normal esté coordinada.

5

En resumen, como diversos aminoácidos pueden proporcionar nutrientes nuevos para la sangre, promueven la regeneración de las células nerviosas dañadas a través del metabolismo de los aminoácidos y la circulación sanguínea, mejoran el microentorno metabólico, y potencian la supervivencia de las neuronas que están comprendidas en la presente invención, la presente  
10 invención proporciona sustratos y una potente motivación para el metabolismo en un organismo, para aliviar la dolencia, e incluso revertir la dolencia de los pacientes. Además, la ornitina y el ácido aspártico pueden estimular la actividad del ciclo de la urea hepática. A través del ciclo de la urea, puede excretarse una gran cantidad de amoníaco producido durante el metabolismo de los aminoácidos. En un organismo vivo, la neuromodulación y la regulación hormonal son en  
15 última instancia enzimáticas. Por lo tanto, la dosis grande de vitamina B<sub>6</sub> añadida en la presente invención proporciona suficientes coenzimas para el metabolismo de los aminoácidos, particularmente, para el metabolismo del glutamato (Glu) en el neurotransmisor ácido γ-aminobutírico (GABA) en seres humanos. Aunque el nivel de glutamato en el fluido cerebroespinal de pacientes con MND es alto, mediante el uso de la presente invención, el  
20 glutamato del líquido cefalorraquídeo puede convertirse en glutamina y glutatión. (1) Se puede transportar amoníaco mediante la glutamina desde el cerebro, los músculos y otros tejidos al hígado o los riñones en un ser humano. La glutamina no es tóxica. Es una manera de detoxificar rápidamente el amoníaco en un ser humano. Con respecto a esta enfermedad, funciona también para eliminar rápidamente el efecto tóxico aparente de una concentración de glutamato  
25 extracelular demasiado alta en el sistema nervioso central, y para almacenar y transportar amoníaco. Cuando se transporta al hígado, la glutamina libera amoníaco para sintetizar urea; cuando se transporta al riñón, la glutamina libera amoníaco, que a continuación se excreta directamente con la orina desde el cuerpo; y cuando se transporta a diversos tejidos, la glutamina puede utilizarse para sintetizar aminoácidos, purinas, pirimidinas y otras sustancias  
30 nitrogenadas. En otras palabras, la presente invención puede promover la síntesis de glutamina, y eliminar el efecto tóxico aparente de una concentración de glutamato extracelular demasiado alta en el sistema nervioso central, y la glutamina puede penetrar directamente a través de la barrera hematoencefálica y proporcionar algunos aminoácidos, purinas y pirimidinas para la reparación de las células nerviosas en el cerebro. (2) La síntesis de glutatión puede eliminar  
35 eficazmente radicales libres en el cuerpo y reducir los síntomas de pacientes con MND.

Además, los aminoácidos en la presente invención proporcionan también energía y materias primas para los factores neurotróficos para reparar las células nerviosas dañadas. Aunque se produce una gran cantidad de amoníaco a través del metabolismo de los aminoácidos en este proceso, la presencia de L-ornitina como un sustrato de reacción para el ciclo de la urea activa rápidamente el ciclo de la urea en los hepatocitos, por lo cual, el amoníaco perjudicial producido en el cuerpo es excretado como urea, garantizando por tanto el metabolismo normal del cuerpo. El ácido aspártico está comprendido en la presente invención, que es un precursor para sintetizar una variedad de aminoácidos y bases púricas y pirimidínicas, tiene una fuerte afinidad por las células, y se puede usar como transportador de los iones de potasio y magnesio para administrar electrolitos al miocardio, para promover la despolarización celular, y mantener la contractilidad miocárdica. No solo puede proporcionar energía y materias primas para los factores neutrófilos para reparar las células nerviosas dañadas, sino que también puede promover la entrada de  $K^+$  en las células neuronales para mantener la contractilidad miocárdica. Cuando se usa combinado con L-ornitina, el ácido aspártico puede estimular la actividad del ciclo de la urea hepática para potenciar mucho la función de detoxificación del hígado, reducir rápidamente el amoníaco en sangre, y promover la reparación y la regeneración de los hepatocitos, potenciando por tanto la inmunidad de un ser humano, y tratar las MND radicalmente. La presente invención no tiene ningún efecto secundario tóxico, y tiene un coste de tratamiento bajo, prefiriéndose por tanto el fármaco para pacientes con MND.

**La presente invención tiene los siguientes efectos beneficiosos.**

La composición proporcionada en la presente invención puede aliviar, o incluso revertir la progresión de las MND, puede mejorar básicamente los síntomas clínicos de pacientes con MND, e incluso permitir a los pacientes tener una vida normal. La composición tiene un mejor efecto terapéutico, y se prepara con materias primas derivadas de alimentos, y es por tanto adecuada para su uso a largo plazo sin producir efectos secundarios tóxicos. La composición tiene las ventajas del bajo coste de tratamiento, básicamente, no produce una carga económica a los pacientes con MND, y es adecuada para la promoción clínica.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- La Fig. 1 es un informe de electromiograma del Caso 1.
- La Fig. 2 es un certificado médico del diagnóstico confirmatorio de ELA en el Caso 3 por el Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín.
- La Fig. 3 es un informe de electromiograma del Caso 4.
- La Fig. 4 es un informe de electromiograma del Caso 5.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos.

### 5 I. Ejemplos de preparación de composiciones farmacéuticas

Descripción general: Las composiciones de los ejemplos pueden prepararse a través de un proceso convencional para preparar la composición correspondiente.

#### Ejemplo 1

- 10 Se preparó una composición farmacéutica añadiendo aproximadamente 3,19 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 2,5 g de L-ornitina), 1,5 g de ácido aspártico, y 10 g de vitamina B<sub>6</sub> a 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5%.

#### Ejemplo 2

- 15 Se preparó una composición farmacéutica añadiendo 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,625 g de ácido aspártico, y 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> a 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5%.

#### Ejemplo 3

- 20 Se preparó una composición farmacéutica añadiendo 0,83 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,65g de L-ornitina), 1,25 g de ácido aspártico, y 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

#### Ejemplo 4

- 25 Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 250 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de  
30 N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, y 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina)], y 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> añadida hasta 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 5**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 250 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, y 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina)], y 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> añadida hasta 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 6**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 250 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, y 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina)], 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, y 2,0 g de vitamina C añadidos a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 7**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 250 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, y 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina)], 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, 15 ml de KCl al 10% y 2,0 g de vitamina c añadidos a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 8**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 250 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, y 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina)], 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, 15 ml de KCl al 10% y 2,0 g de vitamina c añadidos a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 9**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 250 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina (equivalente a 1,8775 g de lisina), 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,15 g de cisteína), 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,325 g de L-ornitina), 0,925 g de serina, y 0,215 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,175 g de tirosina)], 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, 15 ml de KCl al 10%, 2,0 g de vitamina C, y 4u de una inyección de insulina añadidos a 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5%.

**Ejemplo 10**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 500 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 4,4 g de isoleucina, 6,8 g de leucina, 5,3 g de acetato de lisina (equivalente a 3,775 g de lisina), 0,6 g de metionina, 0,8 g de fenilalanina, 2,3 g de treonina, 0,75 g de triptófano, 5,3 g de valina, 4,4 g de arginina, 2,35 g de histidina, 3,15 g de glicina, 4,15 g de alanina, 3,55 g de prolina, 1,25 g de ácido aspártico, 0,275 g de asparagina, 0,4 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,3 g de cisteína), 2,85 g de ácido glutámico, 0,83 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,65 g de L-ornitina), 1,85 g de serina, y 0,43 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,35 g de tirosina)], y 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> añadida hasta 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

35

**Ejemplo 11**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 500 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 4,4 g de isoleucina, 6,8 g de leucina, 5,3 g de acetato de lisina (equivalente a 3,775 g de lisina), 0,6 g de metionina, 0,8 g de fenilalanina, 2,3 g de treonina, 0,75 g de triptófano, 5,3 g de valina, 4,4 g de arginina, 2,35 g de histidina, 3,15 g de glicina, 4,15 g de alanina, 3,55 g de prolina, 1,25 g de ácido aspártico, 0,275 g de asparagina, 0,4 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,3 g de cisteína), 2,85 g de ácido glutámico, 0,83 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,65 g de L-ornitina), 1,85 g de serina, y 0,43 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,35 g de tirosina)], 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, 15 ml de KCl al 10% y 3,0 g de vitamina c añadidos a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 12**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 500 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos [que contiene 4,4 g de isoleucina, 6,8 g de leucina, 5,3 g de acetato de lisina (equivalente a 3,775 g de lisina), 0,6 g de metionina, 0,8 g de fenilalanina, 2,3 g de treonina, 0,75 g de triptófano, 5,3 g de valina, 4,4 g de arginina, 2,35 g de histidina, 3,15 g de glicina, 4,15 g de alanina, 3,55 g de prolina, 1,25 g de ácido aspártico, 0,275 g de asparagina, 0,4 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,3 g de cisteína), 2,85 g de ácido glutámico, 0,83 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 0,65 g de L-ornitina), 1,85 g de serina, y 0,43 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,35 g de tirosina)], 3,00 g de vitamina B<sub>6</sub>, y 2,0 g de vitamina C añadidos a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 13**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 1000 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos (que contienen clorhidrato de L-ornitina con un contenido de L-ornitina equivalente a 3,5 g, 2,50 g de ácido aspártico, 8,80 g de arginina, 8,80 g de isoleucina, 13,60 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a 7,51 g, 1,20 g de metionina, 1,60 g de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de prolina, 0,55 g de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína equivalente a 0,60 g, 5,70 g de ácido glutámico, 3,70 g de serina, y N-acetil-L-tirosina con un contenido de tirosina equivalente a 0,70 g), y 8,0 g de vitamina B<sub>6</sub> y 3,0 g de vitamina C, donde las vitaminas se añadieron a 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 14**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 1000 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos (que contienen clorhidrato de L-ornitina con un contenido de L-ornitina equivalente a 4,5 g, 2,80 g de ácido aspártico, 8,30 g de arginina, 6,50 g de isoleucina, 12,00 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a 7,51 g, 1,60 g de metionina, 1,40 g de fenilalanina, 1,80 g de triptófano, 10,60 g de valina, 4,80 g de histidina, 6,20 g de glicina, 8,50 g de alanina, 7,10 g de prolina, 0,55 g de asparagina, 5,70 g de ácido glutámico, y 3,70 g de serina, y N-acetil-L-tirosina con un contenido de tirosina equivalente a 0,70 g), 10 g de vitamina B<sub>6</sub>, 3 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 3 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 8 mg de ácido pantoténico, 0,4 mg de biotina, 0,6 mg de ácido fólico, 10 µg de vitamina B<sub>12</sub> y 4,0 g de vitamina C.

Las vitaminas pueden añadirse directamente a la inyección del compuesto de aminoácidos, o a 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% o una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 15**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 1000 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos (que contiene 8,80 g de isoleucina, 13,60 g de leucina, 10,60 g de acetato de lisina (equivalente a 7,51 g de lisina), 1,20 g de metionina, 1,60 g de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 8,80 g de arginina, 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de prolina, 2,50 g de ácido aspártico, 0,55 g de asparagina, 0,80 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,60 g de cisteína), 5,70 g de ácido glutámico, 1,66 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 1,30 g de L-ornitina), 3,70 g de serina, y 0,86 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,70 g de tirosina)) y 10 g de vitamina B<sub>6</sub>.

Las vitaminas pueden añadirse directamente a la inyección del compuesto de aminoácidos, o a 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% o una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

**Ejemplo 16**

Una composición farmacéutica tenía una composición que comprendía 1000 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos (que contiene 8,80 g de isoleucina, 13,60 g de leucina, 10,60 g de acetato de lisina (equivalente a 7,51 g de lisina), 1,20 g de metionina, 1,60 g

de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 8,80 g de arginina, 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de prolina, 2,50 g de ácido aspártico, 0,55 g de asparagina, 0,80 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,60 g de cisteína), 5,70 g de ácido glutámico, 1,66 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 1,30 g de L-ornitina), 3,70 g de serina, y 0,86 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,70 g de tirosina)), 10 g de vitamina B<sub>6</sub>, y 15 ml de KCl al 10%.

Las vitaminas pueden añadirse directamente a la inyección del compuesto de aminoácidos, o a 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% o una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

### **Ejemplo 17**

Un producto sanitario como un líquido para administrar por vía oral que tenía una composición que comprendía 1000 ml de un líquido para administrar por vía oral de un compuesto de aminoácidos (que contiene 8,80 g de isoleucina, 13,60 g de leucina, 10,60 g de acetato de lisina (equivalente a 7,51 g de lisina), 1,20 g de metionina, 1,60 g de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 8,80 g de arginina, 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de prolina, 2,50 g de ácido aspártico, 0,55 g de asparagina, 0,80 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,60 g de cisteína), 5,70 g de ácido glutámico, 1,66 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 1,30 g de L-ornitina), 3,70 g de serina, y 0,86 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,70 g de tirosina)), 10 g de vitamina B<sub>6</sub>, y 4,0 g de vitamina C. Las vitaminas pueden añadirse directamente al líquido para administración oral del compuesto de aminoácidos, o envasarse por separado y tomarse juntos por vía oral. Se administran 250 ml-1000 ml por vía oral al día.

25

### **Ejemplo 17**

Un producto sanitario como un comprimido que tenía una composición que comprende un compuesto de aminoácidos (incluyendo 0,5 g de metionina, 0,5 g de fenilalanina, 1,5 g de treonina, 0,5 g de triptófano, 3,0 g de valina, 3,0 g de arginina, 1,8 g de glicina, 2,2 g de alanina, 2,0 g de prolina, 0,8 g de ácido aspártico, 0,5 g de asparagina, 1,5 g de ácido glutámico, 3,0 g de clorhidrato de L-ornitina, y 1,2 g de serina), y 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, que, junto con los excipientes adecuados, se procesan a comprimidos tras un proceso de formación de comprimidos convencional.

35 Instrucciones para el uso de las preparaciones: Las anteriores preparaciones de inyección que

contienen diferentes dosis de compuestos de aminoácidos (por ejemplo, 250 ml, 500 ml, y 1000 ml) se pueden seleccionar de acuerdo con la tolerancia y el peso corporal del paciente. El principio es utilizar una dosis pequeña cuando el paciente tiene una incomodidad gastrointestinal, y utilizar una dosis grande cuando el paciente la tolera bien y tiene un alto peso corporal. En general, se puede conseguir un mejor efecto con 250 ml de compuestos de aminoácidos. Además, pueden tomarse preparaciones orales para consolidar o mantener la eficacia tras una terapia de infusión regular.

El contenido de cada sustancia en los ejemplos de preparación anteriores es normalmente la dosis diaria utilizada por el paciente, y puede ajustarse adecuadamente acuerdo con la dolencia del paciente.

## II. Ejemplos de tratamiento clínico

### (I) Observaciones clínicas y estadísticas

Se hospitalizaron 48 pacientes con enfermedades de las neuronas motoras (esclerosis lateral amiotrófica) y el tratamiento clínico fue de la siguiente forma.

#### 1. Inclusión de pacientes

1.1. Estado general: 48 pacientes, edad 40-77 años, más varones que mujeres, firmaron el formulario de consentimiento informado para esta terapia cuando fueron admitidos en el hospital.

#### 1.2. Criterios de diagnóstico

Los pacientes a los que se habían diagnosticado MND o que se clasificaron definitivamente además como esclerosis lateral amiotrófica (ELA) por hospitales bien conocidos (por ejemplo, Peking Union Medical College Hospital, Hospital Huashan de Shanghai, el Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín, etc.) en China, y se volvieron a revisar para un diagnóstico confirmatorio por este hospital basándose en los Criterios para el diagnóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica de la World Federation of Neurology (EEC, 2000) y las Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (2012), y pacientes no diagnosticados en otros hospitales, pero diagnosticados en este hospital basándose en los Criterios para el diagnóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica de la World Federation of Neurology (EEC, 2000) y las Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (2012), incluyendo 36 pacientes clínicamente diagnosticados con ELA, 8 pacientes sospechosos de tener ELA, y 4 pacientes con ELA clínicamente probable.

1.3. Criterios de exclusión (se excluyó al paciente de producirse cualquiera de las siguientes dolencias):

5 Los que eran alérgicos al fármaco estudiado, no son cooperativos, tienen enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares graves, disfunción hepática y renal y otras enfermedades, y reciben fármacos que están contraindicados y son incompatibles con el fármaco de ensayo o alteran la eficacia del fármaco de ensayo.

1.4. Criterios de terminación

10 Los pacientes tuvieron reacciones adversas graves, y síntomas exacerbados, y se utilizaron otras terapias; o el paciente solicitó la retirada por diversos motivos.

2. Régimen terapéutico

15 La siguiente composición farmacéutica se proporciona una vez al día mediante infusión intravenosa durante 30 días como un ciclo de tratamiento:

250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 -5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 250 -500 ml de una inyección de un compuesto de aminoácidos. Si es necesario, se añadieron 2,0 g de vitamina C y 5 ml de cloruro de potasio al 10% por separado o simultáneamente y se formularon en la composición farmacéutica anterior para infusión intravenosa.

20 La inyección de cloruro de sodio al 0,9% puede sustituirse por 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% o 250 ml de una inyección de glucosa al 10% según sea necesario por los pacientes.

25 Las inyecciones de glucosa e insulina pueden suplementarse para pacientes con disfagia, tos, o un problema alimentario, donde la inyección de insulina se utilizó en una cantidad de una unidad (1u) de insulina por 3-5 de glucosa.

30 Asesoramiento psicológico, se reforzaron el cuidado vital y el tratamiento sintomático de los pacientes.

Nota: la inyección de compuesto de aminoácidos utilizada clínicamente contenía, en cada 1000 ml, 8,80 g de isoleucina, 13,60 g de leucina, 10,60 g de acetato de lisina (equivalente a 7,51 g de lisina), 1,20 g de metionina, 1,60 g de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 8,80 g de arginina, 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de

prolina, 2,50 g de ácido aspártico, 0,55 g de asparagina, 0,80 g de N-acetil-L-cisteína (equivalente a 0,60 g de cisteína), 5,70 g de ácido glutámico, 1,66 g de clorhidrato de L-ornitina (equivalente a 1,30 g de L-ornitina), 3,70 g de serina, y 0,86 g de N-acetil-L-tirosina (equivalente a 0,70 g de tirosina).

5

### 3. Índices de observación para la eficacia

3.1. Ineficaz: Tras un ciclo de tratamiento, no se mostró efecto o los síntomas continuaron deteriorándose.

10 3.2. Eficaz: Tras un ciclo de tratamiento, se controló la dolencia del paciente, se detuvo el desarrollo de la enfermedad o la velocidad de desarrollo fue obviamente más lenta que la del tratamiento anterior.

15 3.3. Obviamente eficaz: tras uno o menos de un ciclo de tratamiento, mejoró la dolencia del paciente y se produjeron cualquiera de los siguientes estados.

3.3.1. Se recuperó la fuerza muscular en uno o más sitios, o el tono muscular aumentado se redujo gradualmente.

20 3.3.2. Los pacientes pasaron de necesitar un ventilador para facilitar la respiración a ser capaces de respirar libremente, o pasaron de necesitar crónicamente un ventilador para facilitar la respiración a ser capaces de utilizar ocasionalmente un ventilador para facilitar la respiración.

25 3.3.3. La tos, babeo, disfagia, sensación de contracción muscular, movilidad del área afectada, y otros síntomas, mejoraron de forma evidente.

3.3.4. Los músculos atrofiados crecieron gradualmente.

30 3.3.5. Aumentó la puntuación ALSFRS-R (Escala revisada de calificación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica).

#### Nota:

35 Se usó ALSFRS-R como método para evaluar la gravedad de la ELA. La escala es sencilla, fácil de usar, y ampliamente utilizada. Su sensibilidad, fiabilidad y estabilidad se han confirmado ampliamente. La ALSFRS-R es una escala comúnmente utilizada en China y otros países para

evaluar la progresión y el pronóstico de la esclerosis lateral amiotrófica, y comprende los elementos de 1. lenguaje; 2. secreción de saliva; 3. deglución; 4. escritura; 5. corte de alimentos y uso de la vajilla; 6. vestirse y destrezas básicas para el cuidado personal; 7. girar y ordenar la ropa de cama en la cama; 8. caminar; 9. subir escaleras; 10. dificultades respiratorias; 11. ortopnea; y 12. insuficiencia respiratoria. Cada elemento se puntúa de 0 a 4. Las puntuaciones funcionales varían desde 0 (dañado gravemente) a 48 (normal).

La puntuación se lleva a cabo por una persona experta especializada entrenada. Debido a que la ELA es una enfermedad progresiva, la puntuación ALSFRS-R disminuye progresivamente en ausencia de un tratamiento eficaz, y normalmente tiene una disminución de 5-6 puntos en 6 meses y aproximadamente 10 puntos en 12 meses.

#### 4. Efecto terapéutico

Una vez que los 48 pacientes se trataron en un ciclo de tratamiento de un mes, la terapia pareció eficaz en la mayoría de los pacientes tras 2 semanas de tratamiento. Tras un ciclo de tratamiento, se analizaron los efectos terapéuticos. Se mostró que la terapia era ineficaz en 4 casos, eficaz en 23 casos, y eficaz de forma evidente en 21 casos.

Nota: Cuando la inyección del compuesto de aminoácidos se administró a una dosis relativamente alta (por ejemplo, 500 ml/día, un pequeño número de pacientes tuvo náuseas y otros síntomas de incomodidad gástrica. Después de reducir la dosis (por ejemplo, 250 ml/día), la incomodidad desapareció, y la incomodidad gástrica tendió a producirse en los pacientes más débiles.

#### 25 (II) Casos específicos

Aproximadamente 40 pacientes con MND recibieron tratamiento en este hospital. Utilizando la "terapia combinada" del compuesto de aminoácidos con una alta dosis de vitamina B<sub>6</sub>", se consiguió un buen efecto terapéutico. Se describieron algunos de los casos a continuación.

#### 30 **Caso 1:**

Paciente: Yang XX, varón, 70 años de edad. El momento del inicio fue en abril de 2014, y la evolución de la enfermedad continuó durante 12 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con disartria y debilidad en las extremidades superiores, y se diagnosticó que el paciente tenía MND en el Hospital Huashan asociado a la Universidad de Fudan en abril de 2014. El electromiograma (abril, 2014, Hospital

Huashan) mostró cambios electromiográficos inducidos por lesión de las neuronas motoras, que afectaban a las extremidades superiores e inferiores, músculo recto del abdomen, músculos de la lengua y los músculos trapecios, y se tuvieron en cuenta las lesiones de las células del cuerno anterior en la médula espinal. Se trató al paciente con agente neurotrófico y protilatin (n.º 1, dos veces al día), pero la eficacia fue mala. Se admitió al paciente en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con una nueva terapia desde el 28 de abril de 2015 al 19 de mayo de 2015 y desde el 30 de noviembre de 2015 al 10 de diciembre de 2015. Tras el ingreso hospitalario, el paciente experimentó una atrofia muscular progresiva de las extremidades con debilidad, dificultad para caminar sobre un piso plano y riesgo de caerse, y no podía subir escaleras. Las extremidades tenían la sensación de contracción muscular y entumecimiento, tos tras beber agua y comer, dificultades respiratorias, y necesidad continua de ventiladores no invasivos para facilitar la respiración existente. En los 8 meses iniciales tras la hospitalización, el paciente experimentó una pérdida de peso de 20,5 kg. El paciente experimentó también atrofia de la lengua y fibrilación; atrofia muscular interósea de las dos manos, atrofia muscular de las extremidades, fuerza de prensión de grado IV-, fuerza del músculo proximal de las extremidades superiores de grado V-, fuerza muscular de las extremidades inferiores de grado V-, signo de Babinski positivo, e hiperreflexia de los reflejos de los tendones. Se diagnosticó al paciente particularmente de forma adicional como teniendo MND (esclerosis lateral amiotrófica). Cuando el paciente fue admitido en el hospital, no pudo completar un test de la función pulmonar.

Régimen terapéutico específico: 500 ml de una inyección de compuesto de aminoácidos/día, infusión intravenosa, una vez al día; 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% + 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C, una vez al día, infusión intravenosa.

Tras 5 días de medicación continua, los síntomas clínicos tales como insuficiencia respiratoria y disfagia mejoraron significativamente. Tras 15 días de medicación continua, la sequedad de boca, pérdida de peso, sensación de contracción muscular, entumecimiento de las extremidades, atrofia muscular general, debilidad, tos tras beber agua, jadeo y otros síntomas de los pacientes mejoraron de forma evidente. La fuerza del músculo proximal de las extremidades superiores y la fuerza muscular de las extremidades inferiores aumentaron significativamente, y el paciente fue capaz de caminar libremente. Tras continuar recibiendo la terapia durante 1 semana, las sensaciones de tos, jadeo, debilidad y visión borrosa, mejoraron. No se necesitó ventilador no invasivo cuando fue dado de alta del hospital. El aumento de peso fue de 2 kg. La fuerza muscular de las extremidades inferiores aumentó de grado V- a grado V. La función pulmonar realizada el 08 de diciembre de 2015 mostró una moderada disfunción

pulmonar.

Tras el último alta hospitalaria, el paciente no ha recibido la terapia durante más tiempo. El tercer seguimiento mostró que el estado del paciente era peor que el que tenía en el momento del alta hospitalaria, se necesitó un ventilador invasivo para facilitar la respiración (octubre de 2016), y se necesitó alimentación mediante intubación (octubre de 2016). Esto sugiere que aunque esta terapia puede revertir la dolencia, si se interrumpe el tratamiento durante un lapso de tiempo largo, la dolencia continuará desarrollándose.

10 Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	01/12/2015	09/12/2015	
Linfocitos T totales (%)	80,01↑	74,70	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	47,12↑	45,15↑	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	30,41↑	30,28↑	18,10-29,60
relación CD4/CD8	1,55	1,36	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	8,21	9,53	8,10-35,60
linfocitos B (%)	10,80	13,97	5,00-18,00

Comparando los resultados de la detección de los subgrupos de linfocitos antes y después del tratamiento, se puede observar que ha mejorado también la función inmunológica del paciente.

15 Puntuación ALSFRS-R

	Primer ingreso hospitalario	Última alta del hospital	1er seguimiento	2º seguimiento	3º seguimiento
Tiempo	28/04/2015	10/12/2015	10/03/2016	02/07/2016	20/10/2016
Puntuación	23	24	24	24	21

**Caso 2:**

Paciente: Liu X, varón, 52 años de edad. El momento del inicio fue en septiembre de 2013, y la evolución de la enfermedad continuó durante 24 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con problemas de movilidad en los dedos de la mano izquierda, y se diagnosticó que el paciente tenía una enfermedad de las neuronas motoras en el hospital Huashan asociado a la Universidad de Fudan en septiembre de

2013. Se llevó a cabo la electromiografía (09-2016, Hospital Huashan). Se determinó que el paciente tenía un diagnóstico de MND (ELA) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el 14 de septiembre de 2015 al 30 de septiembre de 2015. Tras el ingreso hospitalario, el paciente tuvo tos ocasional tras beber agua y comer, dificultad en el habla y lenguaje confuso, incapacidad de mirar hacia arriba, debilidad progresiva de las extremidades, evidente desgaste muscular de la mano izquierda y las extremidades superiores y desgaste muscular progresivamente exacerbado de la mano izquierda y las extremidades superiores, y podía caminar lentamente en un piso plano pero con riesgo de caerse. El paciente experimentó también atrofia de la lengua y fibrilación; atrofia muscular interósea de las dos manos, atrofia muscular de las extremidades, fuerza de prensión de la mano izquierda de grado I, fuerza del músculo proximal de la extremidad superior izquierda de grado III, fuerza de prensión de la mano derecha de grado IV, fuerza del músculo proximal de la extremidad superior de grado IV, fuerza muscular de ambas extremidades inferiores de grado IV, y signo de Babinski positivo.

Régimen terapéutico específico: 500 ml de una inyección de compuesto de aminoácidos/día, infusión intravenosa, una vez al día; 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% + 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C, una vez al día, infusión intravenosa.

Cuando el paciente fue admitido en el hospital, podía solo caminar 200 metros. Tras 2 semanas de tratamiento, podía caminar 3 kilómetros de forma independiente. El síntoma de debilidad mejoró, y la fuerza muscular de la mano izquierda y las extremidades superiores aumentaron significativamente. En el momento del alta hospitalaria, la fuerza de prensión de la mano izquierda aumentó desde el grado I al grado III, y la fuerza muscular de ambas extremidades inferiores aumentó de grado IV a grado V.

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	15/09/2015	29/09/2015	
Linfocitos T totales (%)	74,36	71,74	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	48,71↑	39,35	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	20,57	22,98	18,10-29,60
relación CD4/CD8	2,37	1,71	0,71-2,78

linfocitos NK (%)	4,34↓	11,85	8,10-35,60
linfocitos B (%)	20,68↑	15,23	5,00-18,00

Comparando los resultados de la detección de los subgrupos de linfocitos antes y después del tratamiento, se puede observar que ha mejorado también la función inmunológica del paciente.

5	Puntuación ALSFRS-R			
		Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria	Seguimiento
	Tiempo	14/09/2015	30/09/2015	05/08/2016
	Puntuación	38	39	39

### Caso 3:

Paciente: Hao XX, varón, 60 años de edad. El momento del inicio fue agosto de 2013, y la evolución de la enfermedad continuó durante 27 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con debilidad del brazo derecho. El Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín diagnosticó al paciente MND (EA) (junio de 2014) y el Hospital Guanganmen, academia China de las Ciencias Médicas Chinas (22 de junio de 2014). Se realizaron una electromiografía (18 de junio de 2014, Primer Hospital asociado a la Universidad de Pekín, 141515; el Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín), prueba de la función pulmonar e IMR cervical (10-06-2014, hospital Xuanwu asociado a la Universidad Médica de la Capital, 00063326). El paciente había recibido tratamientos con fármacos neuroprotectores, trasplante de citoblastos, medicina china tradicional, acupuntura y masaje, y otras terapias, pero la eficacia fue mala. Se admitió al paciente en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el 03 de noviembre de 2015 al 18 de noviembre de 2015. Tras el ingreso hospitalario, el paciente experimentó debilidad progresiva de las extremidades superiores, e incapacidad para mirar hacia arriba y encogerse de hombros, e incapacidad para completar un movimiento de acercamiento de los dedos pequeños de ambas manos. El paciente experimentó también fibrilación de la lengua, atrofia muscular de ambas extremidades superiores, músculos interóseos, y músculos del hombro; fuerza muscular de los deltoides bilaterales de grado III-, fuerza muscular de los bíceps de grado III, fuerza de prensión ligeramente debilitada, reflejo del bíceps bilateral (+), reflejo del tríceps bilateral (+), y signo de Hoffman bilateral (+). Antes de la hospitalización, el electromiograma mostró lesiones neurogénicas del músculo abductor corto del pulgar derecho, bíceps bilateral, y esternocleidomastoideo derecho; y músculo abductor del meñique izquierdo, y una duración

normal del potencial de acción de la unidad motora y una amplitud elevada tras una contracción ligera del músculo paraespinal T10. La prueba de la función pulmonar (15-05-2015, Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín, 16724) mostró una ventilación normal, y una función normal de las vías aéreas pequeñas.

- 5 Régimen terapéutico específico: 500 ml de una inyección de compuesto de aminoácidos/día, infusión intravenosa, una vez al día; 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% + 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C, una vez al día, infusión intravenosa.
- 10 Tras 10 días consecutivos de tratamiento, el dedo meñique derecho podía completar el movimiento de acercamiento, y aumentó la movilidad del hombro derecho. Los músculos atrofiados del codo derecho crecieron gradualmente.

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	04/11/2015	17/11/2015	
Linfocitos T totales (%)	80,47↑	79,61↑	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	61,67↑	59,56↑	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	16,21↓	17,69↓	18,10-29,60
relación CD4/CD8	3,80↑	3,37↑	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	8,97	13,97	8,10-35,60
linfocitos B (%)	8,83	5,75	5,00-18,00

- 15 La función inmunológica del paciente mostró tendencia a la mejora.

Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria	1er seguimiento	2º seguimiento	3º seguimiento
Tiempo	03/11/2015	18/11/2015	10/02/2016	12/05/2016	13/11/2016
Puntuación	43	43	43	42	36

**Caso 4:**

- 20 Paciente: Yu XX, varón, 41 años de edad. El momento del inicio fue marzo de 2007, y la

evolución de la enfermedad continuó durante 104 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con debilidad en ambas piernas. El Shanghai Hospital de Medicina Tradicional China y Occidental integradas (29 de marzo de 2007), el segundo Hospital Changzhou de personas asociado a la Universidad Médica de Nanjing Medical University (25 de marzo de 2008), y el hospital Zhongshan asociado a la Universidad de Najing (10 de abril de 2008) y el hospital Nanjing Brain (21 de mayo de 2015) diagnosticaron al paciente con MND. Se realizó una electromiografía (30 de marzo de, 2007, Shanghai Hospital de Medicina Tradicional China y Occidental integradas, 0707431; 25 de marzo de 2008, segundo Hospital Changzhou de personas, 14107), e IRM craneocervical (29 de diciembre de 2006, hospital de personas Wujin de Changzhou, 08339). El paciente había recibido una vez el tratamiento con butilftalida oral (0,1, tres veces al día) y medicina tradicional china, pero la eficacia fue mala. Se determinó que el paciente tenía un diagnóstico de MND (ELA) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el martes, 5 de noviembre de 2015 hasta el jueves, 19 de noviembre de 2015. Tras el ingreso hospitalario, el paciente tuvo una debilidad progresiva de las extremidades con la sensación de contracción muscular, especialmente en el lado izquierdo del cuerpo. El paciente también tenía deambular inestable, dificultad para subir escaleras, entumecimiento de las extremidades, incapacidad de los dedos para completar un movimiento de acercamiento, e incapacidad de elevar ambos brazos por encima de la cabeza, incapacidad para mirar hacia arriba y encogerse de hombros, lenguaje confuso, tos tras beber agua, y jadeo ocasional. El paciente también tenía atrofia de la lengua, atrofia muscular interósea de las dos manos, atrofia muscular de las extremidades, y fibrilación del músculo de la lengua; fuerza del músculo proximal de ambas extremidades superiores de grado III, fuerza de prensión de las dos manos de grado IV, fuerza muscular de las extremidades inferiores de grado IV; sin tono muscular alto; y reflejo rotuliano bilateral debilitado. El electromiograma (EMG) antes del ingreso hospitalario mostró fibrilación y ondas agudas positivas para el músculo examinado de las extremidades superior e inferior, músculo recto del abdomen, y los músculos esternocleidomastoideos; y un MUP más ancho y más grande o potencial amplio o mala forma de onda para algunos músculos examinados durante una contracción poco intensa; y un reclutamiento reducido tras una contracción más intensa. NCV: velocidad de la conducción motora y amplitud CMAP de la rama profunda izquierda del nervio ulnar reducidas; velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales restantes normales; latencia de la onda F normal o latencia F no estimulada del nervio motor. El electromiograma mostró lesiones neurogénicas, que afectaban a las extremidades superiores e inferiores, músculo recto del abdomen, músculos trapecio, y el músculo esternocleidomastoideo, y los músculos de la lengua tenían también lesiones crónicas

poco importantes. Se tuvieron en cuenta las lesiones en las células del cuerno anterior de la médula espinal y el daño de los nervios motores hipoglosales.

5 Régimen terapéutico específico: 500 ml de una inyección de compuesto de aminoácidos/día, infusión intravenosa, una vez al día; 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% + 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C, una vez al día, infusión intravenosa.

Tras 2 semanas de tratamiento, mejoraron los síntomas de debilidad, los hombros se fortalecieron con respecto a lo anterior, y los brazos podían levantarse por encima de la cabeza.

10

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	06/11/2015	18/11/2015	
Linfocitos T totales (%)	62,79	72,08	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	37,91	43,62↑	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	23,88	26,91	18,10-29,60
relación CD4/CD8	1,59	1,62	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	16,33	18,81	8,10-35,60
linfocitos B (%)	17,23	7,83	5,00-18,00

Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria	1er seguimiento	2º seguimiento	3º seguimiento
Tiempo	05/11/2015	19/11/2015	19/02/2016	21/05/2016	13/11/2016
Puntuación	32	33	33	33	32

15 **Caso 5:**

Paciente: Huang XX, varón, 52 años de edad. El momento del inicio fue marzo de 2014, y la evolución de la enfermedad continuó durante 20 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con debilidad en ambas piernas. el Hospital Huashan asociado a la Universidad de Fudan diagnosticó que el paciente tenía MND (atrofia muscular progresiva (14 de agosto de 2014), Hospital Xuanwu, Universidad Médica de la Capital (22 de diciembre de 2014), y el tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín. Se realizaron una electromiografía (14 de agosto de 2014, hospital Huashan, H302091; 26 de diciembre de 2014, hospital Xuanwu, 50916), biopsia de tejido [30 de diciembre de 2014,

20

hospital Xuanwu, cuádriceps izquierdo N12(626955)], CSF, y análisis de parámetros inmunitarios (15 de agosto de 2014, hospital Huashan 20354), anticuerpos relacionados con la proteína de la cápsida CSF (23 de diciembre de 2014, hospital Xuanwu, 41602678), anticuerpos relacionados con la proteína de la cápsida (19 de agosto de 2014, hospital Huashan 1952), y  
5 análisis de toxinas en sangre y orina (26 de diciembre de 2014, 307 hospital asociado a la Academia de Ciencias Militares y Médicas) y otras exploraciones auxiliares. El paciente había recibido tratamientos con coenzima Q10 (10 mg, por vía oral, tres veces al día), butilftalida (0,2, por vía oral, dos veces al día), liraglutida (n.º 1, por vía oral, dos veces al día), dosis altas de choque de hormonas y medicina tradicional china, pero la eficacia fue mala. Se admitió al  
10 paciente en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el 13 de noviembre de 2015 al 29 de noviembre de 2015. Tras el ingreso hospitalario, el paciente experimentó debilidad progresiva de las extremidades, convulsiones paroxísticas con dolor, incapacidad de encoger los hombros, pérdida completa de la capacidad de caminar de las dos extremidades inferiores, sensación de contracción muscular, fibrilación, pero sin atrofia de los músculos de la  
15 lengua, e incluso atrofia muscular de los hombros y de ambas extremidades inferiores. El paciente tenía también fuerza muscular de la extremidad bilateral superior de grado V-, fuerza de prensión ligeramente debilitada, fuerza muscular de extremidades inferiores de grado 0, sin tono muscular, fuerza muscular debilitada de la cintura, reflejo rotuliano (-), y sensaciones profundas debilitadas. El electromiograma (EMG) antes del ingreso hospitalario mostró  
20 fibrilación y una onda positiva aguda o potencial de fasciculación para el músculo examinado de las extremidades superiores e inferiores, el músculo recto del abdomen, músculos trapecios y los músculos esternocleidomastoideos; un MUP más ancho y más grande o un potencial amplio con/sin potencial polifásico y ondas irregulares aumentadas para algunos músculos examinados tras una contracción menos intensa; y un reclutamiento reducido tras una contracción más  
25 intensa. NCV: velocidad de conducción motora y amplitud CMAP del nervio peroneal común bilateral reducidas; velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales restantes normales; latencia de la onda F normal o latencia F no estimulada del nervio motor. El electromiograma mostró cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica, que afectaban los músculos de las extremidades superiores e inferiores, músculo recto del  
30 abdomen, músculos trapecios y músculo esternocleidomastoideo. Se consideraron las lesiones en las células del cuerno anterior de la médula espinal.

Régimen terapéutico específico: 500 ml de una inyección de compuesto de aminoácidos/día, infusión intravenosa, una vez al día; 250 ml de una inyección de glucosa y cloruro de sodio al  
35 5% + 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C, una vez al día, infusión intravenosa.

Después de 10 días de tratamiento, el paciente fue capaz de estar de pie por sí mismo durante 6 minutos. La fuerza del músculo y la nutrición del músculo de las extremidades inferiores aumentaron significativamente en comparación con el tratamiento del caso anterior. Los 5 músculos del pie se contrajeron y el reflejo miotático de la rodilla disminuyó. El tono muscular de las extremidades inferiores aumentó en comparación con el del momento de la admisión.

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	14/11/2015	27/11/2015	
Linfocitos T totales (%)	78,87↑	69,28	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	52,38↑	41,16	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	22,85	24,73	18,10-29,60
relación CD4/CD8	2,29	1,66	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	9,68	22,75	8,10-35,60
linfocitos B (%)	9,04	7,06	5,00-18,00

10 Comparando los resultados de la detección de los subgrupos de linfocitos antes y después del tratamiento, se puede observar que ha mejorado también la función inmunológica del paciente.

Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria	1er seguimiento	2º seguimiento	3º seguimiento
Tiempo	13/11/2015	29/11/2015	22/02/2016	04/06/2016	14/11/2016
Puntuación	35	36	36	30	28

15 **Caso 6:**

Paciente: Huang XX, varón, 50 años de edad. El momento del inicio fue en abril de 2014, y la evolución de la enfermedad continuó durante 29 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de enfermedad se inició con debilidad de la pierna derecha. El paciente recibió un diagnóstico de tener una enfermedad de las neuronas motoras 20 (posiblemente, síndrome de las neuronas motoras inferiores y atrofia muscular espinal) en el hospital del Este asociado a la Universidad de Tongji (5 de abril de 2016), hospital de Shuguang asociado a la Universidad de medicina Tradicional China de Shanghái (17 de junio de 2016) y hospital Xinhua asociado a la Escuela de Medicina, Universidad Jiatong de Shanghái (22 de

abril de 2016). Se realizaron una electro miografía (5 de abril de 2016, hospital del Este asociado a la Universidad de Tongji, 147591; 22 de abril de 2016, hospital Xinhua asociado a la Escuela de Medicina, Universidad Jiatong de Shanghai, 40621; 17 de junio de 2016, hospital de Shuguang asociado a la Universidad de medicina Tradicional China de Shanghai, 24172; y 25  
5 de abril de 2016, hospital Xinhua asociado a la Escuela de Medicina, Universidad Jiatong de Shanghai, 40621), y RM craneocervical toracolumbar (7 de abril de 2016, hospital del Este asociado a la Universidad de Tongji, M13155250, M13155249, M13155247, M13155248). El paciente había recibido tratamiento con muchos fármacos orales (Ubidecarenona capsulas, n.º 2, por vía oral, tres veces al día; cápsula de vitamina E-10, n.º 1, por vía oral, tres veces al día;  
10 comprimido de vitamina B<sub>1</sub>, n.º 1, por vía oral, tres veces al día; y comprimido de Mecobalamina, n.º 1, por vía oral tres veces al día) y medicinas tradicionales chinas, pero la eficacia no fue la deseada. Se admitió al paciente en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el 29 de septiembre de 2016 al 27 de octubre de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente tuvo debilidad progresiva de las extremidades con movilidad inflexible, extremidades  
15 inferiores pesadas, sensación de contracción muscular ocasional de las dos piernas, y dificultad para subir escaleras con riesgo de caerse. Las extremidades inferiores podían levantarse 10 cm en la cama. El paciente tenía también fuerza muscular en el músculo iliopsoas izquierdo de grado V-, fuerza muscular del glúteo máximo de grado V-, y fuerzas musculares del cuádriceps bilateral, músculos tibiales anteriores, y músculos posteriores de la pantorrilla de grado IV, tono  
20 muscular ligeramente disminuido, reflejo nauseoso (+), reflejo del bíceps bilateral (++) , reflejo rotuliano bilateral (+), y reflejo del tobillo (+). El electromiograma (Hospital Shuguang asociado a la Universidad de Shanghai de Medicina Tradicional China) mostró enfermedad neurogénica que afectaba los músculos de las extremidades exploradas, el músculo recto del abdomen, y el músculo paraespinal, todos ellos con cambios denervativos, y músculos trapecios que tenían un  
25 potencial de inserción extendido y un potencial amplio. Se consideró una MND.

Régimen terapéutico específico: 250 ml de inyección de compuesto de aminoácidos + 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, infusión intravenosa, una vez al día.

30 Después de 4 semanas de hospitalización, la sensación de debilidad del paciente en las extremidades inferiores desapareció, y las extremidades inferiores podían elevarse 30 cm en la cama (un aumento de 20 cm en comparación con el momento de ingreso hospitalario) tras el alta del hospital.

35

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen			Intervalo de referencia
	03/10/2016	11/10/2016	27/10/2016	
Linfocitos T totales (%)	81,80↑	80,60↑	82,47↑	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	39,07	42,48↑	41,27	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	35,51↑	32,06↑	35,00↑	18,10-29,60
relación CD4/CD8	1,10	1,33	1,18	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	8,16	5,85↓	7,61↓	8,10-35,60
linfocitos B (%)	8,68	9,99	8,58	5,00-18,00

Determinación de la mioglobina en sangre

Elemento de examen	Tiempo de examen			Intervalo de referencia
	30/09/2016	10/10/2016	26/10/2016	
Mioglobina (ng/ml)	107,10↑	222,30↑	145,20↑	28,00-72,00

Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria
Tiempo	29/09/2016	27/10/2016
Puntuación	40	41

5

**Caso 7:**

Paciente: Zhu XX, varón, 50 años de edad. El momento del inicio fue en septiembre de 2015, y la evolución de la enfermedad continuó durante 13 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con debilidad de la pierna izquierda y deterioro de la movilidad de los dedos del pie izquierdo. El paciente recibió un diagnóstico de MND por el Primer Hospital asociado a la Universidad de Suzhou (24 de septiembre de 2015), y el Hospital Zhejiang de Medicina Tradicional China (1 de marzo de 2016). Se realizó una electromiografía (24 de septiembre de 2015, Primer Hospital asociado a la Universidad de Suzhou, 9755; 1 de marzo de 2016, Hospital Zhejiang de Medicina Tradicional China, 160367-05705; y 30 de mayo de 2016, Primer Hospital asociado a la Universidad de Suzhou, 11332). El paciente había recibido tratamiento con muchos fármacos [Mecobalamina, 0,5 mg, por vía oral, tres veces al día; fursultiamina, 25 mg, por vía oral, tres veces al día; prednisona, 20 mg, por vía oral, cada día (menos 1 comprimido cada 5 días); Ginkgólidos, n.º 1, por vía oral, tres veces al día], pero la eficacia no fue la deseada. Se determinó que el paciente

10

15

tenía un diagnóstico de MND (ELA) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el miércoles, 28 de septiembre de 2016 al viernes, 28 de octubre de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente tenía debilidad de las extremidades con sensación de contracción muscular, especialmente en las extremidades inferiores, dificultad para caminar con riesgo de caerse, hiperextensión forzada y movilidad limitada del tobillo izquierdo. El paciente tenía también atrofia muscular del bíceps bilateral, cuádriceps bilateral, músculos tibiales anteriores, y músculos posteriores de la pantorrilla; fuerza muscular del iliopsoas de grado IV, fuerza muscular del cuádriceps bilateral de grado IV, fuerza muscular de los músculos posteriores de la pantorrilla izquierda de grado III, fuerza muscular de los músculos posteriores de la pantorrilla derecha de grado IV, y fuerza muscular de los músculos tibiales anteriores bilaterales de grado III; debilidad de flexión plantar y dorsiflexión del pie derecho; tono muscular bajo de las extremidades, y elevado tono muscular de los dedos del pie izquierdo; y reflejo del bíceps desaparecido. La hermana del paciente padecía la misma enfermedad. Antes del ingreso hospitalario, el electromiograma mostró 1. amplitud reducida de potenciales evocados por la conducción de los nervios motores del nervio peroneal común derecho; 2. latencia distal prolongada y amplitud reducida de potenciales evocados por la conducción de los nervios motores del nervio tibial bilateral; 3. respuesta motora pequeña de la conducción de los nervios motores del nervio peroneal común izquierdo; 4. potencial de fasciculación tras el reposo del músculo abductor del meñique izquierdo, que pareció tener un MUP de nivel normal tras la contracción menos intensa y un patrón de interferencia tras la contracción fuerte; 5. cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica en el cuádriceps izquierdo, músculo tibial anterior derecho, y músculo tibial anterior izquierdo; y 6. presencia de un potencial de espiga espontáneo tras el reposo del cuádriceps derecho, y presencia de MUP parcialmente amplio y grande después de una contracción poco importante pero prolongada.

Régimen terapéutico específico: 250 ml de inyección de compuesto de aminoácidos + 250 ml de inyección de glucosa y cloruro de sodio al 5% + 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C + 4 U insulina + 5 ml de KCl al 10%, infusión intravenosa, una vez al día.

Después de tratamiento regular con esta terapia durante 30 días, se alivió el síntoma de debilidad de las piernas, y desapareció la hiperextensión forzada de los dedos del pie izquierdo. El aumento de peso fue de 1 kg con respecto al momento del ingreso hospitalario. El elevado tono muscular del pie izquierdo quedó evidentemente aliviado, y mejoró la movilidad. Al salir del hospital, el electromiograma realizado en la siguiente exploración mostró 1. fibrilación y ondas

- agudas positivas para los músculos explorados en las extremidades superiores e inferiores; 2. presencia de MUP amplios y grandes en el primer músculo interóseo dorsal bilateral, músculo tibial anterior derecho, y flexor del carpo radial después de una contracción poco importante; 3. presencia de MUP amplios y grandes en el músculo peroneal medio bilateral y vasto medial derecho; 4. forma de onda MUP mala del músculo vasto derecho y músculo tibial anterior izquierdo; 5. latencia distal prolongada de la conducción motora del nervio medio bilateral; 6. conducción motora y amplitud CMAP reducida en el nervio medio izquierdo, nervio peroneal común bilateral, y nervio tibial izquierdo; 7. velocidad de conducción del nervio motor peroneal común izquierdo; y 8. amplitud de conducción sensorial SANP reducida en nervio ulnar derecho.
- 10 Como se muestra por comparación de los electromiogramas antes y después de la hospitalización, se pudo determinar el correspondiente potencial motor para el nervio peroneal común izquierdo que anteriormente solo tenía una pequeña respuesta motora, y la mayoría de las amplitudes de la conducción nerviosa afectada fueron elevadas.

15 Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen			Intervalo de referencia
	30/09/2016	10/10/2016	27/10/2016	
Linfocitos T totales (%)	76,24	74,58	80,23↑	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	40,96	43,79↑	48,91↓	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	20,82	20,11	21,35	18,10-29,60
relación CD4/CD8	1,97	2,18	2,29	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	16,00	18,56	11,31	8,10-35,60
linfocitos B (%)	5,34	5,47	6,51	5,00-18,00

Determinación de la mioglobina en sangre

Elemento de examen	Tiempo de examen			Intervalo de referencia
	29/09/2016	09/10/2016	26/10/2016	
Mioglobina (ng/ml)	78,15↑	59,90	100,90↑	28,00~72,00

Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria
Tiempo	28/09/2016	28/10/2016

Puntuación	33	34
------------	----	----

**Caso 8:**

Paciente: Xu XX, varón, 66 años de edad. El momento del inicio fue mayo de 2015, y la evolución de la enfermedad continuó durante 17 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con disartria, y el paciente recibió un diagnóstico de enfermedad de las neuronas motoras en el hospital Huashan asociado a la Universidad de Fudan (28 de marzo de 2016). Se realizaron la electromiografía (16 de febrero de 2016, Hospital Jiangsu de personas, C20160181; 28 de marzo de 2016, hospital Huashan asociado a la Universidad de Fudan, 58927), IRM craneocervical y lumbosacral (9 de junio de 2015, Hospital Gulou, IRM+ARM craneal; septiembre de 2015, hospital Zhongda asociado a la Universidad del Sudeste, IRM+ARM de cuello, tórax, lumbosacral, 964151XGT), y prueba de función pulmonar (4 de febrero de 2016, hospital Jiangsu de Medicina Tradicional China, KSXUGT16020402). El paciente había recibido tratamiento con liraglutida, pero la eficacia fue mala. Se determinó que el paciente tenía un diagnóstico de MND (ELA) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el lunes, 17 de octubre de 2016 al domingo, 13 de noviembre de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente tenía lenguaje confuso con babeo, disfagia, tos tras beber agua y comer, debilidad de las extremidades, particularmente de las extremidades del lado izquierdo, sensación de contracción muscular de las extremidades inferiores del lado izquierdo, deambulación inestable, y los síntomas anteriores se agravaron progresivamente. El paciente experimentó también atrofia de la lengua y fibrilación evidentes; fuerza de prensión de la mano izquierda de grado IV, fuerza del músculo proximal de la extremidad superior izquierda de grado IV, fuerza muscular del músculo anterior tibial bilateral de grado IV, debilidad de la flexión plantar y dorsiflexión del pie, tono muscular ligeramente reducido de las extremidades, y reflejo del bíceps desaparecido. Antes del ingreso hospitalario, el electromiograma (EMG) mostró fibrilación de los músculos de la parte izquierda de la lengua, (los músculos de la parte derecha de la lengua no se examinaron); presencia de ondas positivas agudas para el primer músculo interóseo dorsal izquierdo, flexor del carpo radial, y flexor del carpo radial derecho; fasciculación del músculo esternocleidomastoideo derecho; potencial de inserción extendido de algunos músculos examinados en las extremidades superiores e inferiores, MUP anchos y grandes con/sin potencial polifásico y ondas irregulares aumentada tras una contracción menos intensa; y un reclutamiento reducido tras un impulso contráctil. NCV: velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales examinados normales. Valor normal para la latencia de la onda F del nervio motor. Parpadeo: intervalos de latencia de R1 y R2 normales para el músculo

orbicular del ojo registrados tras la estimulación de la incisión supraorbital bilateral. El electromiograma mostró cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica, que afectaban principalmente a los músculos de la lengua, y también a algunos músculos de las extremidades superiores y el músculo esternocleidomastoideo en una pequeña extensión.

5 Régimen terapéutico específico: 300 ml de inyección de compuesto de aminoácidos + 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C, infusión intravenosa, una vez al día.

10 Después de tratamiento regular con esta terapia durante 30 días, la debilidad de las extremidades del paciente mejoró significativamente, y la movilidad de la extremidad inferior izquierda fue más flexible, y disminuyó el babeo. En el momento del alta hospitalaria, el electromiograma (EMG) realizado durante la siguiente exploración mostró fibrilación de los músculos bilaterales de la lengua, ondas positivas agudas para el músculo anterior tibial

15 derecho y los músculos bilaterales de la lengua, MPU anchos o parcialmente anchos y EMP grandes para algunos músculos durante la contracción poco importante, y reclutamiento reducido tras una contracción intensa. NUV: velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales examinados normales. El electromiograma mostró cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica, que afectaban principalmente a los

20 músculos de la lengua, y también a algunos músculos de las extremidades superiores e inferiores y el músculo trapecio en una pequeña extensión. Se tuvieron en cuenta las lesiones en las células del cuerno anterior de la médula espinal y el daño de los nervios motores hipoglosales.

25 Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	19/10/2016	Alta hospitalaria	
Linfocitos T totales (%)	49,90↓		61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	42,04↑		25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	6,66↓	No disponible	18,10-29,60
relación CD4/CD8	6,31↑		0,71-2,78
linfocitos NK (%)	33,87		8,10-35,60
linfocitos B (%)	13,28		5,00-18,00

Determinación de la mioglobina en sangre			
Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	18/10/2016	07/11/2016	
Mioglobina (ng/ml)	34,06	56,7	28,00-72,00

Puntuación ALSFRS-R		
	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria
Tiempo	17/10/2016	13/11/2016
Puntuación	34	34

5

**Caso 9:**

Paciente: Wang XX, varón, 53 años de edad. El momento del inicio fue en septiembre de 2015, y la evolución de la enfermedad continuó durante 13 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con debilidad de los dedos derechos. El paciente recibió un diagnóstico de MNBD del Hospital Zhongda asociado a la Universidad del Sudeste (11 de octubre de 2016). Se realizaron una electromiografía (10 de octubre de 2016, hospital Zhongda asociado a la Universidad del Sudeste 000875) e IRM craneocervical (2 de febrero de 2016, hospital Tianchang de Medicina Tradicional China). El paciente había recibido tratamiento con liraglutida oral (n.º 1, por vía oral, dos veces al día), agente mejorante de la circulación, y agente neurotrófico, pero la eficacia fue mala, y la dolencia se desarrolló rápidamente. Se determinó que el paciente tenía un diagnóstico de MND (ELA) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el miércoles, 12 de octubre de 2016 al martes, 8 de noviembre de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente experimentó debilidad progresiva de las extremidades, especialmente de las extremidades del lado izquierdo, deambulación lenta con riesgo de caerse, incapacidad para peinar el cabello y de levantar cosas pesadas con las extremidades superiores, incapacidad para levantar los hombros con la sensación de contracción muscular, y lenguaje confuso. El paciente experimentó también atrofia muscular interósea y deformidad de ambas manos, atrofia muscular del bíceps bilateral, fuerza de prensión de la mano derecha de grado I-II, fuerza de prensión de la mano izquierda de grado III, fuerza del músculo proximal de la extremidad superior izquierda de grado I, fuerza del músculo proximal de las extremidades superiores de grado IV, fuerza muscular del iliopsoas de grado IV, fuerza muscular de los músculos posteriores bilaterales de la pantorrilla de grado IV, fuerza muscular de los músculos anteriores tibiales bilaterales de grado IV, flexión plantar y debilidad de la dorsiflexión del pie,

10

15

20

25

tono muscular bajo en las extremidades, y reflejo del bíceps desaparecido. Antes del ingreso hospitalario, el electromiograma (EMG) (10 de octubre de 2016, hospital Zhongda asociado a la Universidad del Sudeste) mostró la presencia de una gran cantidad de potenciales espontáneos en el músculo deltoides derecho y tibial anterior derecho durante el reposo, duración del  
 5 potencial de la unidad motora ampliada tras contracción de fuerza pequeña, un modelo sencillo de reclutamiento tras la contracción fuerte; duración potencial de la unidad motora ampliada tras la contracción poco intensa del músculo esternocleidomastoideo izquierdo, y un reclutamiento reducido tras la contracción fuerte; y presencia de un gran número de potenciales espontáneos cuando T11, T10 derechos están en un estado de reposo. NCV: 1. alta latencia motora distal  
 10 normal, velocidad de conducción normal, amplitud CMAP reducida, y onda F no estimulada; y velocidad de conducción sensorial normal y amplitud SNAP normal, del nervio medio derecho. 2. latencia motora distal prolongada, velocidad de conducción normal, amplitud CMAP reducida, y onda F no estimulada; y velocidad de conducción sensorial normal y amplitud SNAP normal, del nervio ulnar derecho. Se consideró una lesión neurogénica generalizada.

15 Régimen terapéutico específico: 250 ml de una inyección de compuesto de aminoácidos + 250 ml de una inyección cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C + 10 ml de KCl al 10%, infusión intravenosa, una vez al día.

20 Después de más de 20 días de tratamiento regular con esta terapia, el paciente experimentó una mejora en la debilidad de las extremidades inferiores y fue capaz de caminar de forma más activa que cuando fue admitido en el hospital. La mejora de los síntomas restantes no fue evidente, pero la progresión de la enfermedad se redujo significativamente y la dolencia se controló en alguna extensión. El electromiograma (EMG) (4 de noviembre de 2016) en el  
 25 momento del alta del hospital mostró fibrilación y una onda positiva aguda para el músculo examinado de las extremidades superiores e inferiores y de los músculos de la lengua, MUP anchos y grandes o MUP parcialmente anchos y grandes para algunos músculos examinados tras la contracción menos intensa; y un reclutamiento reducido tras una contracción más intensa. NCV: conducción y amplitud CMAP reducida en el nervio medio derecho y en el nervio  
 30 ulnar; y velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales restantes normales. El electromiograma mostró cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica, que afectaban principalmente a los músculos en las extremidades superiores e inferiores y a los músculos de la lengua, y también a los músculos trapecio en una pequeña extensión. Se tuvieron en cuenta las lesiones en las células del cuerno anterior de la médula  
 35 espinal y el daño de los nervios motores hipoglosales.

## Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	14/10/2016	Alta hospitalaria	
Linfocitos T totales (%)	61,57		61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	42,80↑		25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	16,52↓		18,10-29,60
relación CD4/CD8	2,59	No disponible	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	15,63		8,10-35,60
linfocitos B (%)	19,69↑		5,00-18,00

## Determinación de la mioglobina en sangre

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	13/10/2016	Alta hospitalaria	
Mioglobina (ng/ml)	50,08	No disponible	28,00-72,00

5

## Puntuación ALSFRS-R

	Evaluación de la recogida			Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria
	09/2015	03/2016	09/2016	13/10/2016	08/11/2016
Tiempo					
Puntuación	47	36	28	27	27

**Caso 10:**

Paciente: Tian X, mujer, 51 años de edad. El momento del inicio fue octubre de 2012, y la evolución de la enfermedad continuó durante 39 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con debilidad de las extremidades inferiores. El hospital Xuanwu asociado a la Universidad Médica de la Capital diagnosticó una gammopatía y miopatía monoclonales indefinida (16 de abril de 2014, Registro Médico N.º: 605437), y el Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín (2 de noviembre de 2014, ingreso hospitalario n.º: 4770669). Se llevaron a cabo numerosos exámenes relacionados durante el tratamiento médico en diversas instituciones médicas, incluidos IRM cervical y lumbar (25 de febrero de 2014, Hospital General de la Fuerza Aérea); electroforesis de proteínas en suero, cuantificación de la inmunoglobulina, electroforesis por inmunofijación, test de proteínas en orina de Bence-Jone, IRM del muslo, biopsia del músculo cuádriceps izquierdo, electromiografía, test de perfilado de aminoácidos y carnitina, análisis de perfilado de

ácidos orgánicos en orina, análisis de toxinas en sangre y orina (26 de marzo de 2014 a 10 de abril de 2014, durante la hospitalización en el hospital Xuanwu); PET/ CT (21 de abril de 2014, hospital General PLA); electroforesis de fijación de la inmunoglobulina, electromiografía, biopsia muscular del bíceps del fémur derecho, y biopsia de médula ósea; determinación de subgrupos de linfocitos TB, CA125, análisis cualitativo de proteínas de Bence-Jone, antígeno carcinoembrionario, tres criterios relacionados con el reumatismo (ASO RF CRP), algunos criterios inmunorrelacionados, test rutinario del líquido cefalorraquídeo, factores de crecimiento específicos de tumor, formación de imágenes sistémica + local de huesos, inmunofenotipado de leucemia/linfoma (desde el 2 de diciembre de 2014 al 6 de diciembre de 2014, durante la hospitalización en el Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín); un informe de detección de genes para una enfermedad genética de un único gen (30 de marzo de 2015, centro del Laboratorio Clínico Shenzhen Huada); y KAP + LAM (22 de mayo de 2015, hospital de la Facultad de Medicina de Pekín). La paciente había recibido tratamiento con hormonas, vitaminas B, medicinas tradicionales chinas, trasplante de citoblastos, y agentes neurotróficos, pero la eficacia fue mala. Se determinó que el paciente tenía un diagnóstico de MND (amiotrofia progresiva) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el lunes, 18 de enero de 2016 al sábado, 30 de enero de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente tenía una debilidad progresivamente exacerbada de las extremidades con atrofia muscular evidente, incapacidad de las extremidades inferiores de caminar de forma independiente, sensación de contracción muscular ocasional del muslo, fuerza debilitada en la expectoración de la tos, incapacidad para mirar hacia arriba y encogerse de hombros, dificultades respiratorias, y necesidad continua de ventiladores no invasivos para facilitar la respiración de manera intermitente. La paciente tenía también atrofia del bíceps bilateral, fuerza de prensión de la mano de grado V, y fuerza del músculo proximal de las extremidades superiores de grado I; sin hinchazón de las extremidades inferiores, y atrofia muscular evidente del cuádriceps del fémur bilateral; fuerza muscular del iliopsoas de grado II, fuerza muscular del cuádriceps bilateral de grado 0, y fuerza muscular de los músculos posteriores bilaterales de la pantorrilla de grado II; fuerza muscular de los músculos anteriores tibiales bilaterales de grado II; fuerza muscular del músculo extensor dorsal hallucis izquierdo de grado II, fuerza muscular del músculo extensor dorsal hallucis derecho de grado II, y bajo tono muscular; y existencia de dolor y sensación de temperatura, y reflejo del tendón no estimulado. Dos electromiogramas antes de la admisión en el hospital mostraron la lesión miogénico. La biopsia muscular del cuádriceps izquierdo (1 de abril de 2014, hospital Xuanwu asociado a la Universidad Médica) mostró lesión neurogénica.

Régimen terapéutico específico: 500 ml de inyección de compuesto de aminoácidos, infusión intravenosa, una vez al día; 500 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 5,0 g de vitamina B<sub>6</sub>, infusión intravenosa, una vez al día. Tras el tratamiento regular con esta terapia, Mejoraron ligeramente los síntomas de debilidad, la fuerza muscular del cuello y las extremidades aumentó ligeramente, la atrofia de los músculos trapecios bilaterales y del glúteo mayor mejoró de forma evidente, y los músculos estaban más llenos que aquellos tras la admisión en el hospital. Tras ser admitida en el hospital y recibir el tratamiento durante 10 días, la paciente podía estar de pie y caminar (arrastrando los pies) aproximadamente 5 metros con el apoyo de alguna otra persona. La fuerza muscular de los cuádriceps bilaterales aumentó desde el grado 0 al grado I.

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	19/01/2016	29/01/2016	
Linfocitos T totales (%)	49,60↓	62,68	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	26,49	39,38	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	21,16	21,48	18,10-29,60
relación CD4/CD8	1,25	1,79	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	29,20	18,48	8,10-35,60
linfocitos B (%)	19,55↑	18,04↑	5,00-18,00

Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria	1er seguimiento	2º seguimiento	3º seguimiento
Tiempo	18/01/2016	30/01/2016	30/04/2016	02/08/2016	10/11/2016
Puntuación	33	34	34	33	32

15

**Caso 11:**

Paciente: Tao XX, varón, 64 años de edad. El momento del inicio fue marzo de 2014, y la evolución de la enfermedad continuó durante 31 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El comienzo de la enfermedad se inició con disartria y dificultades para tratar, y el paciente recibió un diagnóstico de enfermedad de las neuronas motoras (esclerosis lateral amiotrófica) en el hospital Huashan asociado a la Universidad de Fudan (26 de junio de

20

2015), hospital de la Facultad de Medicina de Pekín (25 de abril de 2016), y hospital Zhejiang Taizhou (18 de junio de 2015). Se realizó una electromiografía (18 de junio de 2015, hospital Zhejiang Taizhou). El paciente había recibido tratamientos con liraglutida oral (n.º 1, por vía oral, dos veces al día, recibió una administración por vía oral continua desde abril) y medicina china tradicional, pero la eficacia fue mala. Se admitió al paciente en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el martes, 18 de octubre de 2016 al lunes, 5 de diciembre de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente tenía un lenguaje confuso progresivo, debilidad en las piernas, e incapacidad para encogerse de hombros y mirar hacia arriba, junto con un babeo evidente y disfagia. La pérdida corporal era de aproximadamente 10 kg. El paciente también tenía atrofia en los músculos de las piernas y de la lengua, fuerza del músculo proximal de la extremidad superior izquierda de grado IV, fuerza muscular del músculo tibial anterior bilateral de grado IV; debilidad de flexión plantar y dorsiflexión; tono muscular algo bajo de las extremidades; y reflejo del tendón del bíceps (-). El electromiograma antes del ingreso hospitalario mostró una lesión neurogénica generalizada.

Régimen terapéutico específico: 300 ml de inyección de compuesto de aminoácidos + 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 2,0 g de vitamina C + 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, inyección intravenosa, una vez al día; 10 mg de un comprimido de racanisodamina (administración por vía oral). Después de tratamiento regular con la terapia, el síntoma de babeo se redujo significativamente, la disfagia mejoró significativamente en comparación con el momento del ingreso hospitalario, y se alivió la debilidad general. En el momento del alta hospitalaria, el electromiograma (EMG) realizado en la siguiente exploración mostró fibrilación y ondas agudas positivas para algunos músculos explorados en las extremidades superiores y los músculos trapecio, MPU anchos y grandes o MPU parcialmente anchos y grandes para algunos músculos durante la contracción poco importante, y reclutamiento reducido tras el impulso contráctil. NCV: conducción motora y amplitud CMAP reducida en el nervio medio derecho y en el nervio ulnar; y velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales restantes normales. El electromiograma mostró cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica, afectando principalmente a las extremidades superiores, músculos trapecio, y músculos esternocleidomastoideos, y también los músculos de las extremidades inferiores, en cierta medida. Se consideraron las lesiones en las células del cuerno anterior de la médula espinal.

## Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	20/10/2016	18/11/2016	
Linfocitos T totales (%)	64,29	64,34	61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	45,57↑	43,26↑	25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	17,51↓	19,82	18,10-29,60
relación CD4/CD8	2,60	2,18	0,71-2,78
linfocitos NK (%)	23,62	27,25	8,10-35,60
linfocitos B (%)	10,68	6,58	5,00-18,00

## Determinación de la mioglobina en sangre

Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	19/10/2016	17/11/2016	
Mioglobina (ng/ml)	42,79	95,79↑	28,00-72,00

5

## Puntuación ALSFRS-R

	Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria
Tiempo	18/10/2016	05/12/2016
Puntuación	36	37

**Caso 12:**

Paciente: Zhu XX, varón, 77 años de edad. El momento del inicio fue noviembre de 2015, y la evolución de la enfermedad continuó durante 8 meses, momento en el cual el paciente fue admitido en el hospital. El inicio de la enfermedad se complicó con disartria y movilidad de la lengua menos flexible. El paciente recibió un diagnóstico de tener una enfermedad de las neuronas motoras por el segundo Hospital Changzhou de personas asociado a la Universidad Médica de Nanjing Medical (mayo de 2016). Se realizaren una electromiografía (mayo de 2016, segundo Hospital Changzhou de personas; 6 de junio de 2016, hospital Renji asociado a la Escuela de Medicina, Universidad Jiatong de Shanghai, 2042) e IRM craneocervical (mayo de 2016, segundo Hospital Changzhou de personas). El paciente había recibido tratamiento con liraglutida oral (n.º 1, por vía oral, dos veces al día), vitamina B<sub>1</sub> (n.º 1, por vía oral, tres veces al día) y vitamina E (n.º 1, por vía oral, tres veces al día), pero la eficacia fue mala. Se determinó que el paciente tenía un diagnóstico de MND (parálisis bulbar progresiva) en el Hospital Wujin y fue ingresado en el Hospital Wujin y recibió tratamiento con la terapia desde el jueves, 28 de

julio de 2016 al jueves, 25 de agosto de 2016. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente tenía un lenguaje confuso con evidente babeo. El paciente tenía entumecidas las extremidades del lado izquierdo, caminaba arrastrando los pies, y mostraba una alteración en la movilidad después de un infarto de miocardio en 2011. El paciente también tenía atrofia y fibrilación en los músculos de la lengua, fuerza muscular de los músculos posteriores de la pantorrilla izquierda de grado IV, poco tono muscular en las extremidades, y reflejo nauseoso retrasado. El electromiograma (EMG) antes del ingreso hospitalario mostró, para una pequeña parte de los músculos examinados, diferentes grados de ondas agudas positivas y fibrilación potencial en estado relajado, y potencial reducido de unidades motoras durante una contracción intensa. CV: amplitudes de MCV y SCV reducidas en los nervios peritoneales bilaterales, y SCV y MCV normales de los restantes nervios examinados. RNS: cambios característicos evidentes registrados después de estimular los nervios faciales izquierdo y derecho, nervio ulnar derecho, nervio peroneal derecho, músculo orbicular ocular, abductor del dedo meñique, y extensor corto de los dedos.

Régimen terapéutico específico: 250 ml de inyección de compuesto de aminoácidos, infusión intravenosa, una vez al día; 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9% + 3,0 g de vitamina B<sub>6</sub> + 5 ml de KCl al 10%, infusión intravenosa, una vez al día. Después de tratamiento regular con la terapia, el síntoma de babeo se redujo significativamente, y la debilidad de las piernas mejoró.

Detección de los subgrupos de linfocitos mediante la PCR			
Elemento de examen	Tiempo de examen		Intervalo de referencia
	28/07/2016	Alta hospitalaria	
Linfocitos T totales (%)	68,09		61,10-77,0
Linfocitos T auxiliares (%)	39,68		25,80-41,60
Linfocitos T supresores (%)	18,07↓	No disponible	18,10-29,60
relación CD4/CD8	2,20		0,71-2,78
linfocitos NK (%)	18,42		8,10-35,60
linfocitos B (%)	12,53		5,00-18,00

Puntuación ALSFRS-R		
Ingreso hospitalario	Alta hospitalaria	1er seguimiento

ES 2 699 722 A2

---

Tiempo	28/07/2016	25/08/2016	14/11/2016
Puntuación	27	28	28

---

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para tratar enfermedades de las neuronas motoras (MND) que comprende, en cada unidad, sustancias en cantidades que cumplen las siguientes relaciones  
5 proporcionales:  
0,3 a 8 g de L-ornitina o una sal de L-ornitina con un contenido en L-ornitina equivalente a 0,3 a 8 g, 0,5 a 5 g de ácido aspártico y 2 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0,325 a 8 g de  
10 L-ornitina o una sal de L-ornitina con un contenido de L-ornitina equivalente a 0,325 a 8 g, 0,625 a 5 g de ácido aspártico y 3 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0,5 a 8 g de  
15 L-ornitina o una sal de L-ornitina con un contenido de L-ornitina equivalente a 0,5 a 8 g, 1 a 5 g de ácido aspártico y 6 a 20 g de vitamina B<sub>6</sub>.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0,325 a 0,65 g de  
20 L-ornitina o una sal de L-ornitina con un contenido de L-ornitina equivalente a 0,325 a 0,65 g, 0,625 a 1,25 g de ácido aspártico y 3 a 10 g de vitamina B<sub>6</sub>.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que  
adicionalmente comprende, en cada unidad, al menos una sustancia seleccionada de un grupo  
que consiste en vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico,  
vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, KCl y un aminoácido seleccionado a su vez de un grupo que consiste  
25 en arginina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina,  
histidina, glicina, alanina, prolina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, serina y tirosina, así  
como cualquier sal soluble o derivado de dicho aminoácido.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, donde la lisina se sustituye por acetato  
30 de lisina, la cisteína se sustituye por N-acetil-L-cisteína y la tirosina se sustituye por  
N-acetil-L-tirosina, y donde:  
los aminoácidos están presentes en una relación proporcional de 2 a 10 g de arginina, 2 a  
10 g de isoleucina, 3 a 15 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a  
1,5 a 10 g, 0,2 a 3 g de metionina, 0,3 a 3 g de fenilalanina, 1 a 10 g de treonina, 0,3 a 3 g de  
35 triptófano, 2,5 a 15 g de valina, 1 a 8 g de histidina, 1,5 a 8 g de glicina, 2 a 10 g de alanina, 1,5 a

8 g de prolina, 0,1 a 3 g de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína equivalente a 0,1 a 3 g, 1 a 10 g de ácido glutámico, 0,5 a 5 g de serina y N-acetil-L-tirosina con un contenido de tirosina equivalente a 0,1 a 3 g;

5 las vitaminas están presentes en una relación proporcional de 1 a 4 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 1 a 4 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 10 a 40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 3 a 10 mg de ácido pantoténico, 0,1 a 0,4 mg de biotina, 0,1 a 0,8 mg de ácido fólico, 2 a 12 µg de vitamina B<sub>12</sub> y 1 a 6 g de vitamina C; y el KCl está presente en una cantidad de 5 a 10 ml de KCl al 10%.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde:

10 los aminoácidos están presentes en una relación proporcional de 2,2 a 4,4 g de arginina, 2,2 a 4,4 g de isoleucina, 3,4 a 6,8 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a 1,8775 a 3,755 g, 0,3 a 0,6 g de metionina, 0,4 a 0,8 g de fenilalanina, 1,15 a 2,3 g de treonina, 0,375 a 0,75 g de triptófano, 2,65 a 5,3 g de valina, 1,175 a 2,35 g de histidina, 1,575 a 3,15 g de glicina, 2,075 a 4,15 g de alanina, 1,775 a 3,55 g de prolina, 0,1375 a 0,275 g  
15 de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína equivalente a 0,15 a 0,3 g, 1,425 a 2,85 g de ácido glutámico, 0,925 a 1,85 g de serina y N-acetil-L-tirosina con un contenido de tirosina equivalente a 0,175 a 0,35 g;

las vitaminas están presentes en una relación proporcional de 1 a 4 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 1 a 4 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 10 a 40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 3 a 10 mg de ácido pantoténico, 0,1 a 0,4 mg  
20 de biotina, 0,1 a 0,8 mg de ácido fólico, 2 a 12 µg de vitamina B<sub>12</sub> y 1 a 6 g de vitamina C; y el KCl está presente en una cantidad de 5 a 10 ml de KCl al 10%;

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde:

los aminoácidos están presentes en una relación proporcional de 3 a 10 g de arginina, 3 a  
25 10 g de isoleucina, 5 a 15 g de leucina, acetato de lisina con un contenido de lisina equivalente a 3 a 10 g, 0,5 a 3 g de metionina, 0,5 a 3 g de fenilalanina, 3 a 10 g de treonina, 0,5 a 3 g de triptófano, 5 a 15 g de valina, 3 a 8 g de histidina, 3 a 8 g de glicina, 3 a 10 g de alanina, 3 a 8 g de prolina, 0,1 a 3 g de asparagina, N-acetil-L-cisteína con un contenido de cisteína equivalente a 0,1 a 3 g, 3 a 10 g de ácido glutámico, 0,5 a 5 g de serina, y N-acetil-L-tirosina con un  
30 contenido de tirosina equivalente a 0,1 a 3 g;

las vitaminas están presentes en una relación proporcional de 2 a 4 mg de vitamina B<sub>1</sub>, 2 a 4 mg de vitamina B<sub>2</sub>, 20 a 40 mg de vitamina B<sub>3</sub>, 6 a 10 mg de ácido pantoténico, 0,2 a 0,4 mg de biotina, 0,2 a 0,8 mg de ácido fólico, 4 a 12 µg de vitamina B<sub>12</sub> y 2 a 6 g de vitamina C.

35 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que

comprende, en cada unidad, sustancias en cantidades que cumplen las siguientes relaciones proporcionales:

- 2,2 g de isoleucina, 3,4 g de leucina, 2,65 g de acetato de lisina, equivalente a 1,8775 g de lisina, 0,3 g de metionina, 0,4 g de fenilalanina, 1,15 g de treonina, 0,375 g de triptófano, 2,65 g de valina, 2,2 g de arginina, 1,175 g de histidina, 1,575 g de glicina, 2,075 g de alanina, 1,775 g de prolina, 0,625 g de ácido aspártico, 0,1375 g de asparagina, 0,2 g de N-acetil-L-cisteína, equivalente a 0,15 g de cisteína, 0 o 1,425 g de ácido glutámico, 0,415 g de clorhidrato de L-ornitina, equivalente a 0,325 g de L-ornitina, 0,925 g de serina, 0,215 g de N-acetil-L-tirosina, equivalente a 0,175 g de tirosina, 3 a 5 g de vitamina B<sub>6</sub>,
- 10 0 a 10 ml o 5 a 10 ml de KCl al 10%, y  
0 a 6 o 2 a 6 g de vitamina C.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende, en cada unidad:

- 15 4,4 g de isoleucina, 6,8 g de leucina, 5,3 g de acetato de lisina, equivalente a 3,775 g de lisina, 0,6 g de metionina, 0,8 g de fenilalanina, 2,3 g de treonina, 0,75 g de triptófano, 5,3 g de valina, 4,4 g de arginina, 2,35 g de histidina, 3,15 g de glicina, 4,15 g de alanina, 3,55 g de prolina, 1,25 g de ácido aspártico, 0,275 g de asparagina, 0,4 g de N-acetil-L-cisteína, equivalente a 0,3 g de cisteína, 0 o 2,85 g de ácido glutámico, 0,83 g de clorhidrato de L-ornitina, equivalente a 0,65 g de L-ornitina, 1,85 g de serina, 0,43 g de N-acetil-L-tirosina, equivalente a 0,35 g de tirosina, 3 a 20 10 g de vitamina B<sub>6</sub>,
- 0 a 10 ml o 5 a 10 ml de KCl al 10%; y  
0 a 6 g o 2 a 6 g de vitamina C.

- 25 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una cantidad adecuada de una inyección de glucosa al 5% y cloruro de sodio; una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, o una inyección de glucosa al 10%.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde la inyección que comprende glucosa comprende adicionalmente insulina en una cantidad de una unidad de insulina por 3 a 5 g de glucosa.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende una unidad de insulina por 4 g de glucosa.

35

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, que consiste en:  
250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, 3 g o 5 g de vitamina B<sub>6</sub> y 250 ml o 500 ml de una inyección de aminoácidos;  
250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, 3 g o 5 g de vitamina B<sub>6</sub>, 250 ml o 500 ml  
5 de una inyección de aminoácidos y 2 g de vitamina C;  
250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, 3 g o 5 g de vitamina B<sub>6</sub>, 250 ml o 500 ml  
de una inyección de aminoácidos y 5 ml de cloruro de potasio al 10%;  
250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, 3 g o 5 g de vitamina B<sub>6</sub>, 250 ml o 500 ml  
de una inyección de aminoácidos, 2,0 g de vitamina C y 5 ml de cloruro de potasio al 10%;  
10 250 ml de glucosa al 5% y una inyección de cloruro de sodio, 4 unidades de inyección de  
insulina, 3 g o 5 g de vitamina B<sub>6</sub>, 2 g de vitamina C, 5 ml de cloruro de potasio al 10% y 250 ml  
de una inyección de aminoácidos; o  
250 ml de inyección de glucosa al 10%, 8 unidades de inyección de insulina, 3 g o 5 g de  
vitamina B<sub>6</sub>, 2 g de vitamina C, 5 ml de cloruro de potasio al 10% y 250 ml de inyección de  
15 aminoácidos,  
donde  
la inyección de aminoácidos comprende, en cada 1000 ml, 8,80 g de isoleucina, 13,60 g  
de leucina, 10,60 g de acetato de lisina, equivalente a 7,51 g de lisina, 1,20 g de metionina, 1,60  
g de fenilalanina, 4,60 g de treonina, 1,50 g de triptófano, 10,60 g de valina, 8,80 g de arginina,  
20 4,70 g de histidina, 6,30 g de glicina, 8,30 g de alanina, 7,10 g de prolina, 2,50 g de ácido  
aspártico, 0,55 g de asparagina, 0,80 g de N-acetil-L-cisteína, equivalente a 0,60 g de cisteína,  
5,70 g de ácido glutámico, 1,66 g de clorhidrato de L-ornitina, equivalente a 1,30 g de  
L-ornitina, 3,70 g de serina y 0,86 g de N-acetil-L-tirosina, equivalente a 0,70 g de tirosina.
- 25 15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
caracterizada por que se presenta en cualquier forma farmacéuticamente aceptable.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, donde la composición se presenta en  
una forma seleccionada de un grupo que consiste en solución inyectable, solución oral,  
30 comprimidos, gránulos, cápsulas y polvos solubles instantáneos.
17. Uso de la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la  
preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las neuronas  
motoras (MND).

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde la enfermedad de las neuronas motoras es seleccionada de un grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria y parálisis bulbar progresiva.
- 5 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, donde el medicamento es adecuado para ser administrado por vía oral o parenteral.
20. El uso de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde el medicamento es adecuado para ser administrado por vía oral o parenteral durante 10 a 40 días.
- 10 21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde el medicamento es adecuado para ser administrado por vía oral o parenteral durante 15 a 30 días.
- 15 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, donde el medicamento es adecuado para ser administrado por vía parenteral con glucosa e insulina, en tratamientos de pacientes con disfagia, tos o un problema alimentario.

Hospital de personas Wujin de Changzhou

Informe de electromiograma

EMG N.º: 5974

Departamento:  
Neurología

Cama N.º:

Hospital  
Ingreso N.º:

Fecha de exploración:  
30 de diciembre de 2014

Nombre: ██████████

Sexo: Varón

Edad: 70 años

Altura: 172 cm

I. Electromiografía con aguja

Músculo examinado	Potencial de inserción	Potencial espontáneo				MUP		Orden de alistamiento
		Fibrilación	Agudo positivo	Fasciculación	Otros	Polifase	Forma	
Izquierdo Músculo tibial anterior	Normal	1+	1+	+	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Izquierdo Peroneal medio	Normal	1+	1+	-	-	Onda irregular	Normal	Patrón mixto simple
Izquierdo Vásto medial	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Patrón de interferencia
Izquierdo Primer músculo interóseo dorsal	Normal	1+	1+	-	-	Onda irregular	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Izquierdo Flexor del carpo radial	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Patrón de interferencia
Izquierdo Biceps	Normal	-	-	-	-	-	Presencia de MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Izquierdo Músculo recto del abdomen	Normal	-	1+	-	-	Onda irregular	Normal	Patrón de interferencia
Izquierdo Músculos trapecio	Normal	-	-	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Izquierdo Esternocleidomastoideo	Normal	-	-	-	-	1+ Onda irregular	Normal	Patrón de interferencia
Izquierdo Músculo lingual	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Patrón de interferencia
Derecha Músculo lingual	Normal	-	-	-	-	-	Presencia de MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Derecha Músculo tibial anterior	Normal	-	-	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Derecha Primer músculo interóseo dorsal	Normal	1+	1+	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto

II. Determinación de la conducción de los nervios motores

Nervio examinado	Elemento	Estímulo	Registro	Latencia ms		Amplitud de onda mv		Distancia mm		Velocidad m/s	
				Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha
Nervio medio	Motor	Muñeca	Abductor corto del pulgar	4,5	4,0	6,4	6,1	44	47		
		Codo	Lo mismo de antes	8,8	9,3	5,8	5,3	230	265	53,5	50,0
Nervio medio	Onda F	Muñeca	Abductor corto del pulgar	30,3	NP						
nervio ulnar	Motor	Muñeca	Abductor del dedo meñique	3,5	3,0	8,4	14,1	60	54		
		Debajo del codo	Lo mismo de antes	7,0	6,9	8,3	13,7	210	230	60,0	59,0
		Por encima del codo	Lo mismo de antes	9,2	9,0	7,7	11,5	120	120	54,5	57,1
nervio ulnar	Onda F	Muñeca	Abductor del dedo meñique	28,8	30,2						
Rama profunda del nervio ulnar reducidas	Motor	Muñeca	Primer músculo interóseo dorsal	4,6	4,8	4,5	8,2				
			Lo mismo de antes	5,0	5,1	10,2	14,9				

FIG. 1

El Tercer Hospital asociado a la Universidad de Pekín  
Certificado de diagnóstico

Nombre: [REDACTED]	ID N.º: 001073556700	Ingreso hospitalario N.º: No disponible		
Nombre: [REDACTED]	Sexo: Varón	Edad: 59 años	Departamento: Neurología	Diagnóstico y tratamiento de paciente externo

Resultado del diagnóstico: enfermedad de las neuronas motoras, esclerosis lateral amiotrófica

Recomendaciones: Regreso regular para exploración, prestar atención a las funciones pulmonares, en caso necesario, usar ventilador no invasivo, y prestar atención a la nutrición

Médico:

14 de mayo de 2015

FIG. 2

Hospital de personas Wujin de Changzhou

Informe de electromiograma  
 Departamento: Neurología  
 Ingreso N.º: [Redacted]  
 Fecha de explotación: 14 de mayo de 2015  
 Cami N.º: [Redacted]  
 Sexo: Varón  
 Edad: 42 años  
 Aluma: 160 cm

EMG N.º: 0276

Nombre: [Redacted]

I. Electromiografía con aguja

Músculo examinado	Potencial de inserción	Potencial espontáneo		MUP		Forma	Orden de alistamiento
		Fibrilación	Agudo positivo	Fasciculación	Otros		
Músculo tibial anterior	Normal	+	+	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Peroneal medio	Normal	+	+	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón de interferencia simple
Vasto medial	Normal	-	-	-	-	Normal	Patrón de interferencia simple
Primer músculo interóseo dorsal	Normal	+	+	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón simple
Flexor del carpo radial	Normal	+	+	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón simple
Bíceps	Normal	-	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Músculo recto del abdomen	Normal	+	+	-	-	Forma de onda mala	Patrón simple
Músculos trapecio	Normal	-	-	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón simple
Esternocondomastoideo	Normal	+	+	-	-	Presencia de MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Músculo lingual	Normal	-	-	-	-	Normal	Patrón de interferencia simple
Músculo tibial anterior	Normal	+	+	-	-	Presencia de MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Primer músculo interóseo dorsal	Normal	+	+	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón simple
Músculo recto del abdomen	Normal	+	+	-	-	Forma de onda mala	Patrón simple
Músculo lingual	Normal	-	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple

II. Determinación de la conducción de los nervios motores

Nervio examinado	Elemento	Estímulo	Registro	Latencia ms		Amplitud de onda mv		Distancia mm		Velocidad m/s	
				Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha
Nervio medio	Muñeca	Muñeca	Abductor corno del pulgar	1,5	3,3	8,4	11,3	45	45		
Nervio medio	Codo	Muñeca	Lo mismo de antes	6,9	7,4	8,1	9,8	21,5	228	63,2	55,6
Nervio ulnar	Muñeca	Muñeca	Abductor corno del pulgar	NP	21,6						
Nervio ulnar	Muñeca	Muñeca	Abductor del dedo meñique	1,7	2,7	10,6	12,5	55	40		
Nervio peroneal superficial	Debajo del codo	Debajo del codo	Lo mismo de antes	6,3	6,2	9,1	12,5	215	202	59,7	57,7
Nervio ulnar	Por encima del codo	Por encima del codo	Lo mismo de antes	4,3	8,1	6,6	12,5	110	120	55,0	63,2
Nervio ulnar	Muñeca	Muñeca	Abductor del dedo meñique	14,3	NP						
Rana (profundidad del nervio ulnar reducida)	Muñeca	Muñeca	Primer músculo interóseo dorsal	1,0	4,0	4,7	8,8				
Nervio tibial	Muñeca	Muñeca	Lo mismo de antes	1,9	4,5	12,4	12,0				

FIG. 3

Nervio examinado	Elemento	Estímulo	Registro	Latencia ms		Amplitud de onda mv		Distancia mm		Velocidad m/s	
				Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha
Nervio peroneal común	Motor	Tobillo	Extensor del dedo meñique	4,0	4,0	4,1	4,2	60	68		
Nervio peroneal común		Por debajo de la fibula	Lo mismo de antes	10,6	10,2	3,8	4,2	302	276	45,8	44,5
Nervio peroneal común		Por encima de la fibula	Lo mismo de antes	12,4	12,3	3,8	3,9	90	96	50,0	45,7
Nervio peroneal común	Onda F	Tobillo	Extensor del dedo meñique	NP	NP						
Nervio tibial	Motor	Tobillo	Músculo abductor	3,6	3,5	26,5	27,4	68	70		
Nervio tibial		Fosa poplitea	Lo mismo de antes	10,7	10,2	23,1	20,3	342	340	48,2	50,7
Nervio tibial		Tobillo	Músculo abductor	42,2	42,3						

III. Determinación de los nervios sensoriales

Nervio examinado	Elemento	Estímulo	Registro	Latencia ms		Amplitud de onda mv		Distancia mm		Velocidad m/s	
				Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha
Nervio medio	Sensorial	Dedo corazón	Muñeca	2,3	2,2	17	20	138	128	60,0	58,2
Nervio ulnar	Sensorial	Dedo meñique	Muñeca	1,92	1,96	7,2	8,4	115	108	59,9	54,6
Nervio peroneal superficial	Sensorial	Pantorrilla media	Tobillo	1,77	1,92	6,4	7,0	90	93	50,8	48,4
Nervio sural	Sensorial	Pantorrilla media	Tobillo	1,90	1,71	10	13	89	82	46,8	48,0

Opinión diagnóstica:

EMG: fibrilación y onda aguda positiva para los músculos examinados de las extremidades superior e inferior, músculo recto del abdomen, y los músculos esternocleidomastoideos; un MUP ancho y grande o potencial amplio o mala forma de onda para algunos músculos examinados durante una contracción poco intensa; y un reclutamiento reducido tras un contracción más intensa.

NCV: Conductividad motora y amplitud CMAP de la rama profunda del nervio ulnar izquierdo reducidas; velocidad y amplitud normal de la conducción en nervios motores y sensoriales; y latencia de la onda F normal o latencia F no estimulada del nervio motor

Sugerencias: cambios electromiográficos indicados por lesión neurológica, que afectan los músculos de las extremidades superiores e inferiores, el músculo recto del abdomen, los músculos trapecio, y el esternocleidomastoideo, y también los músculos de la lengua que tenían lesiones crónicas moderadas. Se tuvieron en cuenta las lesiones en las células del cuerno anterior y el nervio motor del nervio hipoglosal.

\* Tener en cuenta en combinación con las observaciones clínicas, y se recomienda el seguimiento.

Examinado por [Redacted]

Fecha: 4 de mayo de 2015

**Hospital Huashan asociado a la Universidad Fudan**  
Informe de electromiograma

EMG N.º: 50916

Fecha de exploración:  
jueves, 14 de agosto de  
2014

Nombre: [REDACTED] Sexo: Varón

Edad: 51 años

Altura: 161cm

Departamento:  
Neurología

Cama N.º:

Hospital  
Ingreso N.º:

**I. Electromiografía con aguja**

Músculo examinado	Potencial de inserción	Potencial espontáneo				MUP		Orden de alistamiento
		Fibrilación	Agudo positivo	Fasciculación	Otros	Polifase	Forma	
Derecha Músculo tibial anterior	Normal	1+	1+	+	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón simple
Derecha Peroneal medio	Normal	1+	1+	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Derecha Vasto medial	Normal	-	-	+	-	-	Presencia de MUP amplios y grandes	Patrón simple
Derecha Primer músculo interóseo dorsal	Normal	-	-	-	-	1+	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Derecha Flexor del carpo radial	Normal	-	-	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Derecha Bíceps	Normal	-	1+	-	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón mixto simple
Derecha Músculo recto del abdomen	Normal	-	-	-	+	1+ Onda irregular	Presencia de MUP amplios y grandes	Patrón mixto simple
Derecha Músculos trapecio	Normal	-	-	-	+	Onda irregular	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Derecha Esternocleidomastoideo	Normal	-	-	-	-	-	Presencia de algunos MUP amplios y grandes	Patrón mixto
Derecha Músculo lingual	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Patrón de interferencia
Izquierdo Músculo tibial anterior	Normal	1+	1+	-	-	-	> 5 mv MUP observado	Patrón simple

**II. Determinación de la conducción de los nervios motores**

Nervio examinado	Elemento	Estímulo	Registro	Latencia ms		Amplitud de onda mv		Distancia mm		Velocidad m/s		
				Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	
Nervio medio	Motor	Muñeca	Abductor corto del pulgar		3,0		9,3		48			
			Codo	Lo mismo de antes		6,8		9,0				56,6
Nervio medio	Onda F	Muñeca	Abductor corto del pulgar		24,1							
Nervio peroneal común	Motor	Muñeca	Extensor del dedo meñique	3,6	4,4	1,9	1,4	50	83			
			Por debajo de la fibula	Lo mismo de antes	10,2	10,0	1,4	1,2	290	255	43,9	45,5
			Por encima de la fibula	Lo mismo de antes	12,2	11,6	1,4	1,3	93	90	46,5	56,2
Nervio peroneal común	Onda F	Tobillo	Abductor del dedo meñique	NP	NP							
Nervio tibial	Motor	Tobillo	Primer músculo interóseo dorsal		5,7		8,9		90			
			Fosa poplitea	Lo mismo de antes		12,7		8,3		370		52,9
Nervio tibial	Onda F	Tobillo	Músculo abductor		48,3							

**III. Determinación de los nervios sensoriales**

Nervio examinado	Elemento	Estímulo	Registro	Latencia ms		Amplitud de onda mv		Distancia mm		Velocidad m/s	
				Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha	Izquierdo	Derecha
Nervio medio	Sensorial	Dedo corazón	Tobillo		2,5		33		120		61,9
Nervio peroneal superficial	Sensorial	Pantorrilla media	Muñeca		2,5		41		125		65,8

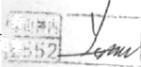
**Opinión diagnóstica:**

EMG: Fibrilación y onda aguda positiva o potencial de fasciculación para los músculos examinados de las extremidades superior e inferior, el músculo recto del abdomen, los músculos trapecios y los músculos esternocleidomastoideos; MUP anchos y grandes o potencial amplio con/sin potencial polifásico y ondas irregulares aumentadas para algunos músculos examinados tras una contracción menos intensa; y un reclutamiento reducido tras una contracción más intensa.

NCV: conducción motora y amplitud CMAP del nervio peroneal común bilateral reducidas; y velocidad de conducción y amplitud de los nervios motores y sensoriales restantes normales. Latencia de la onda F normal o latencia F no estimulada del nervio motor.

Sugerencias: cambios electromiográficos inducidos por lesión neurogénica, que afectan los músculos de las extremidades superiores e inferiores, el músculo recto del abdomen, los músculos trapecios y el esternocleidomastoideo. Se consideraron las lesiones en las células del cuerno anterior de la médula espinal.

Tener en cuenta en combinación con las observaciones clínicas, y se recomienda el seguimiento

Examinado por 

Fecha: 14 de agosto de 2014

Unidad de EMG del departamento de Neurología

FIG. 4