

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA. RECONOCIMIENTO
TEMPRANO Y TRATAMIENTO OPORTUNO**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN
MEDICINA GENERAL**

AUTORA:

JOSELINE KARINA AGUILAR CASTILLO

TUTOR:

Dr. JOSÉ ALEXIS QUESADA GÓMEZ

SEDE ARANJUEZ

MARZO, 2022

CONTENIDO

LÍMITES DE LA TESIS	5
CAPÍTULO I.....	8
Introducción	8
Planteamiento del problema.....	9
Pregunta de la investigación	10
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Justificación	10
Antecedentes.....	11
Antecedentes internacionales	15
Proyecciones	58
CAPÍTULO II.....	60
MARCO TEÓRICO.....	60
Antecedentes históricos.....	60
Antecedentes nacionales	98
Definiciones	100
Esclerosis lateral amiotrófica	100
Patología neuromuscular.....	101
Motoneurona	102
Patogenia.....	103
Parálisis bulbar	103
Gliosis.....	104
Glutamato.....	104
Factores genéticos	104
Isoenzima 1 de la Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD).....	105
TAR DNA binding protein (TARDBP).....	106
Manifestación clínica	106
Disnea.....	106
Diagnóstico.....	108

Electromiografía.....	109
La resonancia magnética	110
Tratamiento	110
Riluzole	110
Rehabilitación con técnicas del concepto Bobath.....	111
Cuidados paliativos	111
CAPÍTULO III.....	112
Marco metodológico	112
Enfoque de la investigación	112
Diseño de la investigación.....	112
Elaboración de las fuentes de información	112
Tipo de muestra.....	118
Criterios de inclusión y exclusión	118
Criterios de inclusión	118
Criterios de exclusión	118
CAPÍTULO IV.....	122
Análisis de resultados.....	122
CAPÍTULO V.....	135
Conclusiones	135
Recomendaciones.....	138
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	140

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Antecedentes</i>	53
Tabla 2. <i>Fuentes de información.</i>	112
Tabla 3. <i>Investigación con enfoque cualitativo.</i>	118

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Impacto de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. ...	102
<i>Figura 2.</i> Signos y síntomas en función de las motoneuronas afectadas.....	103
<i>Figura 3.</i> Genes conocidos por su implicación en la esclerosis lateral amiotrófica	105
<i>Figura 4.</i> Criterios diagnósticos para la esclerosis lateral amiotrófica.	108
<i>Figura 5.</i> Pruebas indicadas ante la sospecha de esclerosis lateral amiotrófica.	109
<i>Figura 6.</i> Pruebas indicadas ante la sospecha de ELA.	127
<i>Figura 7.</i> Indicaciones para realizar gastrostomía.	128
<i>Figura 8.</i> Trayecto y retraso del diagnóstico.	130
<i>Figura 9.</i> Prevalencia de ELA.	131

LÍMITES DE LA TESIS

1. Patología sin mucha investigación certera.
2. No tiene un método diagnóstico definitivo.
3. No tiene un tratamiento específico realmente fidedigno.
4. No hay factores de riesgo ya definidos concretamente.

Dedicatoria

A Dios, quien me ha dado muchas bendiciones, eternamente agradecida por darme la fuerza necesaria para llegar hasta aquí, por guiarme y convertirme en un instrumento suyo, por enseñarme que sus planes son perfectos.

A mi abuela, una mujer de oro, mi regalo del cielo, la perfección de amor en una persona.

A mi madre, quien han sido mi enorme orgullo, un pilar fundamental en mi vida y mi mayor ejemplo, me ha enseñado a nunca rendirme y siempre dar lo mejor de mí; por todos los sacrificios y por las múltiples oraciones elevadas al cielo, por ser apoyo incondicional en mi vida.

A mi novio, una persona incondicional que admiro y respeto, que me motiva para soñar en grande, creyendo siempre en mí, que me ha dado la mano en momentos muy difíciles, por todos los consejos a lo largo del camino, por ser esa persona con la que puedo reír y llorar, por su inmensurable paciencia y por siempre impulsarme para conseguir mi meta.

A mis hermanas y amigos cercanos, quienes siempre han estado presentes, motivándome y brindando ese sostén durante todos estos años de carrera.

Eternamente agradecida por siempre apoyarme y creer en mí.

Agradecimiento

A todas las personas que de una u otra forma me han guiado y colaborado para la realización de este estudio y en especial a mi tutor, el Dr. Alexis Quesada Gómez por toda la guía y el apoyo brindado.

CAPÍTULO I

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad crónica de carácter neurodegenerativo que se origina a partir de una disfunción en la motoneurona, esta neurona característica del sistema nervioso central con su axón hacia una glándula o músculo es caracterizada por un agravamiento, lo cual da lugar a la aparición de síntomas que varían de persona a persona, provocando principalmente una debilidad y un deterioro muscular progresivo.

Es necesario realizar una investigación bibliográfica que ayude a detectar nuevas técnicas, las cuales permitan a la población médica conocer más acerca de esta enfermedad en sus inicios para un mayor control, en este sentido se deberá profundizar acerca de sus factores de riesgo ya que en la actualidad existe mucha información con poca certeza científica que ayude a definir y demarcar una línea para un control adecuado de la patología.

Hoy en día se da la ausencia de un tratamiento definitivo que logre la curación completa de la ELA, esto ha provocado que surjan nuevas líneas de investigación, principalmente fuera de Costa Rica, para ayudar a esclarecer la enfermedad desde su etapa inicial, reconociendo síntomas clínicos que orienten a su diagnóstico, ya que el juicio y abordaje oportunos, junto con un programa de rehabilitación individualizado, evitan un deterioro rápido y excesivo, todo esto con el fin de brindarle al paciente una buena calidad de vida.

A pesar de ser una enfermedad muy grave, con una clínica variable e incierta, con etiología y factores de riesgo dudosos y poco específicos a todo aquel que la puede llegar a padecer, todavía quedan muchas incertidumbres sin poder ser resueltas y es de suma importancia mejorar el entendimiento de esta patología, con el objetivo de aportar a la sociedad una base informativa de relevancia.

La necesidad de progresar en el estudio y el conocimiento de la ELA es básica para garantizar en un mayor porcentaje de quienes la padecen, que estos pacientes puedan disfrutar de una vida plena, garantizando todos los cuidados necesarios para una mejor calidad de su vida y a la misma vez plantearse la posibilidad de obtener una posible remisión o estancamiento de la enfermedad, aun así, sabiendo que esto en la actualidad no es habitual.

Planteamiento del problema

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad en controversia porque se considera una enfermedad rara, es un tema difícil porque no hay mucha investigación en Costa Rica, según García (2019)

... constituye junto con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, una de las principales enfermedades neurodegenerativa, la mayoría de los casos son esporádicos y un 5-10% de los pacientes tienen antecedentes familiares. Aunque el término ELA hace referencia específica a la enfermedad con signos de degeneración de la primera y la segunda motoneurona, es una enfermedad heterogénea. (p. 2).

Y que a pesar de su gran incidencia, es una enfermedad muy difícil de diagnosticar.

Los mecanismos patogénicos subyacentes en la ELA son múltiples y no se han aclarado completamente; se han caracterizado y relacionado con la aparición de la enfermedad una serie de factores genéticos y alteraciones en las principales rutas celulares, alteraciones transcripcionales y en el procesamiento de los ARN, factores genéticos, alteraciones en el metabolismo proteico, alteraciones en el transporte axonal además de la neuroinflamación y el papel de las células gliales, entre otras razones que abren un portillo para realizar dicha investigación sobre esta enfermedad (García, 2019).

Se habla de una enfermedad grave, para la cual no existen tratamientos curativos, la intención es investigar sobre la esclerosis lateral amiotrófica, indagar en los factores de riesgo y el diagnóstico de la enfermedad en sus fases iniciales, para que aquellas personas que padecen la enfermedad logren obtener información fidedigna de carácter confiable con el objetivo principal de alcanzar una mejoría en la supervivencia y la calidad de vida, mediante un manejo multidisciplinario de las manifestaciones que surgen a raíz de la evolución clínica, se busca aplicar terapias que logren frenar o enlentecer la progresión, lo cual se podría traducir en un éxito de tratamiento.

La limitada sobrevida de la enfermedad la hace de vital relevancia cuando se compara con otras enfermedades neurodegenerativas, pues el promedio de supervivencia con la enfermedad es muy variable y poco certero.

El estudio de la ELA es un tema complejo porque no existe mucho aporte socioeconómico hacia la patología, lo cual se considera esencial para este tipo de enfermedades crónicas, su dependencia y discapacidad es inevitable, pero de la mano con una planificación adecuada multidisciplinaria se podría reducir un impacto mayor del necesario con respecto a la enfermedad.

En Costa Rica, no existen muchos estudios y avances acerca de esta patología, las fuentes de información nacional son escasas, pero alrededor del mundo se encuentra una variedad de investigaciones sobre la enfermedad, su epidemiología, etiología, clínica, avances de tratamientos, mortalidad, entre otras cosas, que han aportado significativamente a la ciencia médica.

Pregunta de la investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo presentes en los pacientes que conducen al diagnóstico de la enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica?

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar y establecer los factores de riesgo que inducen la aparición de la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica y precipitan el proceso de la evolución de los síntomas clínicos.

Objetivos específicos

- a) Conocer la patogenia de la enfermedad y las complicaciones clínicas que presentan los pacientes, con la finalidad de realizar un diagnóstico certero y oportuno.
- b) Identificar los diversos tratamientos existentes para la enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica y determinar cuáles son más aptos para el paciente según su sintomatología clínica.
- c) Plantear si existe relación entre el diagnóstico temprano y oportuno para evitar complicaciones de la patología.
- d) Mencionar cuáles son las variables genéticas y epidemiológicas que más influyen en la aparición de la enfermedad.

Justificación

La presente revisión bibliográfica se realiza con la finalidad de reflejar, mediante un análisis de la evidencia científica, los factores de riesgo, epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas y demás estudios que ayuden a esclarecer y conocer más sobre la enfermedad y el tratamiento.

Es necesario realizar la revisión bibliográfica a fondo, debido a que afecta principalmente a personas de mediana edad, que se consideran funcionales por lo cual es una característica importante para determinar y realizar el diagnóstico oportuno y precoz y así evitar la dependencia total de estos pacientes, porque la ELA se destaca por ser de las causas principales para que el paciente presente discapacidad para todo tipo de actividad cotidiana que se da en un corto plazo de tiempo y debido a esta característica suma comorbilidades como demencia y afectaciones neuropsicológicas.

La esclerosis lateral amiotrófica es la enfermedad más común de la afectación a la motoneurona. Su incidencia global es de 1,5 a 2,7 nuevos casos/100.000 habitantes/año, con una prevalencia media de 2,7 a 7,4 casos/100.000 habitantes. Más del 90% de los casos de ELA son esporádicos e idiopáticos y entre el 5 y el 10% son familiares. La ELA esporádica afecta más a los hombres, con una incidencia que va aumentando a partir de los 40 años y un pico entre los 70 y 75 años.

La incidencia entre sexos se va igualando a medida que aumenta la edad de diagnóstico. Del Olmo (2018) señala que es de suma importancia investigar sobre esta patología, ya que permite ampliar los conocimientos en forma concreta y certera para lograr esclarecer la patogenia, lo cual brinda un florido cuadro clínico que lleva a un diagnóstico poco certero, lo que acarrea complicaciones en el tratamiento y evita un adecuado cuidado de los pacientes, lo que favorece una rápida evolución.

Es de suma importancia y se necesita dedicar esfuerzo a la investigación y que se realicen inversiones para indagar acerca de nuevos tratamientos que consigan mejorar el pronóstico de los pacientes.

Antecedentes

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), first described by Charcot in the 19 century, is a relentlessly progressive neurodegenerative disorder that causes muscle weakness, disability, and eventually death, with a median survival of three to five years. Is also known by the eponym “Lou Gehrig’s disease,” after the famous baseball player who was affected with the disorder. “Motor neuron disease” (MND) is the preferred term in the United Kingdom, but in the United States ALS and MND are sometimes used interchangeably. Historically, ALS was identified as a clinical

syndrome distinguishable from other MNDs such as primary lateral sclerosis, primary muscular atrophy, and progressive bulbar palsy, based upon the location of first symptom and the extent to which anterior horn cells or corticomotor neurons are initially involved. However, it is increasingly evident that ALS is clinically and pathophysiologically diverse. (Maragakis, 2021, p. 1).

Trad.: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), descrita por primera vez por Charcot en el siglo XIX, es un trastorno neurodegenerativo implacablemente progresivo que causa debilidad muscular, discapacidad y finalmente la muerte, con una supervivencia media de tres a cinco años. También se le conoce con el epónimo “Enfermedad de Lou Gehrig”, en honor al famoso jugador de béisbol que se vio afectado por el trastorno. “Enfermedad de la neurona motora” (MND) es el término preferido en el Reino Unido, pero en los Estados Unidos ALS y MND a veces se usan indistintamente. Históricamente, la ELA se identificó como un síndrome clínico distinguible de otras MND como la esclerosis lateral primaria, la atrofia muscular primaria y la parálisis bulbar progresiva, según la ubicación del primer síntoma y el grado en que las células del asta anterior o las neuronas corticomotoras están inicialmente involucradas. Sin embargo, es cada vez más evidente que la ELA es clínica y fisiopatológicamente diversa.

Diversas investigaciones comentan sobre los primeros pasos de la patología, es importante el origen de esta, varias investigaciones parten de los estudios con la finalidad de completar la caracterización de las causas de esta terrible enfermedad, estudiar posibles factores de riesgo, se indaga en la incidencia, prevalencia, entre otros aspectos. En este artículo se estudia y se recluta información sobre posible susceptibilidad genética en zonas de Europa y Asia, además del comportamiento de la fisiopatología.

High prevalence clusters of ALS are found in three regions of the western Pacific including Guam, West New Guinea, and the Kii Peninsula in Japan. The first cluster described was found in the indigenous people of Guam. The frequent association of ALS with parkinsonism and Alzheimer disease in this population has led to the designation of this entity as the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex (ALS-PDC). Although intensively studied since World War II, the cause of Guamanian ALS-PDC is unknown. One hypothesis proposed that the neurotoxicity was mediated by the local dietary consumption of cycad (Cycas

circinalis). Cycad is rich in beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA), an excitatory amino acid that has been shown to induce neuronal cell death in the rhesus monkey. Another hypothesis proposed that human consumption of the local flying fox, an animal that forages on the cycad, may have generated sufficiently high and cumulative levels of the neurotoxin to cause ALS-PDC. This hypothesis was supported by data demonstrating that the incidence of ALS-PDC on Guam fell significantly and in parallel with the loss of population of the flying fox. However, many remain unconvinced that cycad ingestion is the cause of Guamanian ALS. No single genetic defect, environmental toxin, or virus has been convincingly linked to these cases. (Maragakis, 2021, p. 5).

Trad.: Los grupos de alta prevalencia de ELA se encuentran en tres regiones del Pacífico occidental, incluidos Guam, Nueva Guinea occidental y la península de Kii en Japón. El primer grupo descrito se encontró en la población indígena de Guam. La frecuente asociación de ELA con parkinsonismo y enfermedad de Alzheimer en esta población ha llevado a la designación de esta entidad como el complejo de esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo demencia (ELA-PDC). Aunque se ha estudiado intensamente desde la Segunda Guerra Mundial, se desconoce la causa de la ELA-PDC guameña. Una hipótesis propuso que la neurotoxicidad estaba mediada por el consumo dietético local de cícadas (*Cycas circinalis*). La cícada es rica en beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA), un aminoácido excitador que se ha demostrado que induce la muerte de células neuronales en el mono rhesus. Otra hipótesis propuso que el consumo humano del zorro volador local, un animal que forraje en las cícadas, puede haber generado niveles suficientemente altos y acumulativos de la neurotoxina para causar ELA-PDC. Esta hipótesis fue apoyada por datos que demuestran que la incidencia de ELA-PDC en Guam se redujo significativamente y en paralelo con la pérdida de población del zorro volador. Sin embargo, muchos siguen sin estar convencidos de que la ingestión de cícadas sea la causa de ALS guameño. Ningún defecto genético, toxina ambiental o virus se ha relacionado de manera convincente con estos casos.

Este artículo se centra en la epidemiología y la patogenia de la ELA, cabe mencionar que existen muchas hipótesis sin la certeza absoluta, lo que da pie e incentiva una mayor investigación, mayor participación e incentivar que se involucren en beneficio del paciente

En 1990 se funda la primera asociación a nivel nacional de ELA (Asociación de enfermos de ELA, ADELA). Posteriormente se han desarrollado asociaciones de ELA, y/o delegaciones de la asociación nacional, en las distintas comunidades autónomas. Además, se han creado diversas fundaciones para la promoción de la investigación en ELA, como FUNDELA, la Fundación Diógenes, la Fundación Miquel Valls y la Plataforma afectados de ELA. (Camacho, 2018, p. 9).

Las asociaciones cumplen un papel muy importante, para la disposición y apoyo de los pacientes y en el fomento de la investigación con fines terapéuticos a beneficio de todos.

El término actual con el que se conoce a la enfermedad se debe a Jean-Martin Charcot (1825-1893), un neurólogo francés que trabajó durante 33 años en la clínica Salpêtrière de París, y cuyos estudios comprendidos entre 1865 y 1874-5 le permitieron establecer, a través de su famoso método anatomoclínico, la correlación entre las lesiones anatómicas del sistema nervioso central (SNC) que observaba en las autopsias de los pacientes que fallecían. (Alcalde, 2017, p. 1).

Es importante indagar en la investigación para poder comprender y mejorar el avance de la patología, debido a su incidencia, en este artículo se menciona que solo en España, se estima que la ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa, con una incidencia de tres casos nuevos al día.

En las autopsias de los pacientes que fallecían de la ELA destaca la palpación a lo largo de todo el trayecto corticoespinal lateral esclerótico, con palidez de la zona correspondiente en la médula atribuido a la pérdida de neuronas motoras, gran aporte a la investigación de la patología.

Los primeros datos sobre la enfermedad datan de 1874, cuando un neurólogo, el Dr. Jean-Martin Charcot, publicó el primer artículo completo. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), conocida también como enfermedad de Charcot, enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de la motoneurona, es una enfermedad neurológica progresiva, que ataca a las células nerviosas que controlan los músculos voluntarios. (Fernandez, 2010, p. 1)

Según Fernández, la prevalencia es de 3–6 personas cada 100.000 habitantes y destaca que su diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad resultaba menos difícil, lo cual es complicado por su comienzo insidioso y enmascarado por enfermedades concomitantes.

Antecedentes internacionales

Incidence rates for ALS in Europe and North America range between 1.5 and 2.7 per 100,000 person-years, while prevalence rates range between 2.7 and 7.4 per 100,000 person-years. In the United States, rates of ALS are higher among White individuals compared with those from other racial/ethnic groups. Similarly, a systematic review of global epidemiologic data concluded that the incidence of ALS may be higher among White individuals than in other populations. However, firm conclusions were precluded by the methodologic variation among studies. The male-to-female ratio is approximately 1.3 to 1.5 for sporadic ALS, although the ratio becomes closer to unity in the age group over 70 years. The incidence of ALS increases with each decade, especially after age 40 years, and it peaks at age 74, decreasing thereafter. (Maragakis, 2021, p. 2).

Trad.: El rango de tasas de incidencia de ELA en Europa y América del Norte es entre 1,5 y 2,7 por 100.000 años-persona, mientras que las tasas de prevalencia oscilan entre 2,7 y 7,4 por 100.000 años-persona. En los Estados Unidos, las tasas de ELA son más altas entre los individuos blancos en comparación con los de otros grupos raciales/étnicos. De manera similar, una revisión sistemática de datos epidemiológicos globales concluyó que la incidencia de ELA puede ser mayor entre individuos blancos que en otras poblaciones. Sin embargo, la variación metodológica entre los estudios impidió sacar conclusiones firmes. La relación hombre-mujer es de aproximadamente 1,3 a 1,5 para la ELA esporádica, aunque la relación se acerca a la unidad en el grupo de edad de más de 70 años. La incidencia de ELA aumenta con cada década, especialmente después de los 40 años, y alcanza su punto máximo a los 74 años, y luego disminuye.

Como menciona el artículo, la tasa de incidencia y prevalencia es mayor en el continente americano, específicamente en el norte y orienta a un predominio mayor en población de raza blanca, haciendo mención de la alta probabilidad de padecer la enfermedad conforme avanzan los

años luego de la cuarta década de vida, siendo la ELA esporádica mayor en incidencia en el género femenino.

The only established risk factors for ALS are age and family history. Accumulating evidence suggests that cigarette smoking is also a risk factor for ALS. There are weaker or conflicting data for other putative risk factors, a list that includes military service, agricultural work, factory work, heavy manual labor, exposure to pesticides, exposure to welding or soldering, exposure to heavy metal, work in the plastics industry, repetitive muscle use, athleticism, playing professional soccer, trauma, electrical shock, low-frequency magnetic fields, early-onset alopecia, decreased premonitory body fat, and a diagnosis of polymyositis. (Maragakis, 2021, p. 2).

Trad.: Los únicos factores de riesgo establecidos para la ELA son la edad y los antecedentes familiares. La evidencia acumulada sugiere que fumar cigarrillos también es un factor de riesgo de ELA. Hay datos más débiles o contradictorios para otros factores de riesgo putativos, una lista que incluye servicio militar, trabajo agrícola, trabajo de fábrica, trabajo manual pesado, exposición a pesticidas, exposición a soldadura o soldar, exposición a metales pesados, trabajo en la industria del plástico, uso muscular repetitivo, atletismo, fútbol profesional, traumatismos, descargas eléctricas, campos magnéticos de baja frecuencia, alopecia de inicio temprano, disminución de la grasa corporal premórbida y diagnóstico de polimiositis. Según Maragakis, los factores de riesgo están basados en características claras como la edad y algún antecedente familiar, hablando especialmente de la ELA esporádica existen las variaciones en genéticas específicas, pero a su misma vez, la exposición ambiental es un factor importante, aunque poco certero.

Paradoxically, other data suggest that mortality from ALS is increased among people with higher socioeconomic occupations (eg, education, computers and mathematics, law, and architecture and engineering) where exposure to toxins is unlikely, while ALS mortality is decreased among people with lower socioeconomic occupations (eg, mining and drilling, construction, farming, fishing, and forestry) where exposure to toxins is more likely. Some studies suggest potential links between alterations of the gut microbiome and ALS that could provide opportunities for therapeutic intervention. Despite reports of exposure to

mercury, lead, and aluminum in ALS cases, the role of heavy metal exposure in the etiology of ALS remains controversial. No convincing case of lead toxicity mimicking ALS has been reported in several decades. The possible role of environmental exposure as an ALS trigger is supported by the finding that the incidence of ALS in young United States Gulf War veterans is approximately twofold higher than expected. The risk ratio for developing ALS was statistically significant in Army and Air Force veterans, while a trend toward increased risk for veterans of the Reserves, National Guard, Marines, and Navy did not reach statistical significance, possibly because of the relatively small number of subjects in those branches. Despite the higher incidence among Gulf War veterans, no common link was identified among potential exposures or activities in veterans who developed ALS. Because ALS is a relatively rare disease, the strength of these findings is reduced by the small number of cases and potential methodologic flaws. (Maragakis, 2021, p. 3).

Trad.: Paradójicamente, otros datos sugieren que la mortalidad por ELA aumenta entre las personas con ocupaciones socioeconómicas más altas (por ejemplo, educación, computación y matemáticas, derecho y arquitectura e ingeniería) donde la exposición a toxinas es poco probable, mientras que la mortalidad por ELA disminuye entre las personas con niveles socioeconómicos más bajos (por ejemplo, minería y perforación, construcción, agricultura, pesca y silvicultura) donde la exposición a toxinas es más probable. Algunos estudios sugieren posibles vínculos entre las alteraciones del microbioma intestinal y la ELA que podrían brindar oportunidades para la intervención terapéutica. A pesar de los informes de exposición a mercurio, plomo y aluminio en casos de ELA, el papel de la exposición a metales pesados en la etiología de la ELA sigue siendo controvertido. En varias décadas no se ha informado ningún caso convincente de toxicidad por plomo que imite la ELA. El posible papel de la exposición ambiental como desencadenante de la ELA está respaldado por el hallazgo de que la incidencia de la ELA en los jóvenes veteranos de la Guerra del Golfo de los Estados Unidos es aproximadamente dos veces mayor que lo esperado. La proporción de riesgo para desarrollar ELA fue estadísticamente significativa en los veteranos del Ejército y la Fuerza Aérea, mientras que la tendencia hacia un mayor riesgo para los veteranos de las Reservas, la Guardia Nacional, la Infantería de Marina y la Marina no alcanzó significación estadística, posiblemente debido a la cantidad relativamente pequeña de sujetos en esas ramas. A

pesar de la mayor incidencia entre los veteranos de la Guerra del Golfo, no se identificó ningún vínculo común entre las posibles exposiciones o actividades en los veteranos que desarrollaron ELA. Debido a que la ELA es una enfermedad relativamente rara, la fuerza de estos hallazgos se ve reducida por el pequeño número de casos y los posibles defectos metodológicos.

Descifrar los posibles factores de riesgo y una población más susceptible de padecer dicha enfermedad continúa siendo un completo reto para la comunidad médica, actualmente se ha estudiado diversos factores, los cuales plantean una posible orientación con la finalidad de llegar a un diagnóstico precoz y a tiempo para evitar la progresión, sin embargo esto se ve entorpecido por los diversos resultados, mencionando la genética y los diversos factores ambientales como posibles precipitantes y gatillos de la enfermedad que impiden poder asegurar una etiopatogenia, esto continúa sin aclararse completamente, como se logra leer en dicha investigación.

High prevalence clusters of ALS are found in three regions of the western Pacific including Guam, West New Guinea, and the Kii Peninsula in Japan. The first cluster described was found in the indigenous people of Guam. The frequent association of ALS with parkinsonism and Alzheimer disease in this population has led to the designation of this entity as the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex (ALS-PDC). Although intensively studied since World War II, the cause of Guamanian ALS-PDC is unknown. One hypothesis proposed that the neurotoxicity was mediated by the local dietary consumption of cycad (*Cycas circinalis*). Cycad is rich in beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA), an excitatory amino acid that has been shown to induce neuronal cell death in the rhesus monkey. Another hypothesis proposed that human consumption of the local flying fox, an animal that forages on the cycad, may have generated sufficiently high and cumulative levels of the neurotoxin to cause ALS-PDC. This hypothesis was supported by data demonstrating that the incidence of ALS-PDC on Guam fell significantly and in parallel with the loss of population of the flying fox. However, many remain unconvinced that cycad ingestion is the cause of Guamanian ALS. No single genetic defect, environmental toxin, or virus has been convincingly linked to these cases. (Maragakis, 2021, p. 5).

Trad.: Los grupos de alta prevalencia de ELA se encuentran en tres regiones del Pacífico occidental, incluidas Guam, Nueva Guinea occidental y la península de Kii en Japón. El primer grupo descrito se encontró en los pueblos indígenas de Guam. La frecuente asociación de la ELA con el parkinsonismo y la enfermedad de Alzheimer en esta población ha llevado a la designación de esta entidad como complejo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo demencia (ELA-PDC). Aunque se ha estudiado intensamente desde la Segunda Guerra Mundial, se desconoce la causa de la ALS-PDC de Guam. Una hipótesis propuso que la neurotoxicidad estaba mediada por el consumo dietético local de cícadras (*Cycas circinalis*). Las cícadras son ricas en beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA), un aminoácido excitador que se ha demostrado que induce la muerte de las células neuronales en el mono rhesus. Otra hipótesis propuso que el consumo humano del zorro volador local, un animal que se alimenta de las cícadras, puede haber generado niveles suficientemente altos y acumulativos de la neurotoxina para causar ALS-PDC. Esta hipótesis fue respaldada por datos que demostraron que la incidencia de ALS-PDC en Guam disminuyó significativamente y en paralelo con la pérdida de población del zorro volador. Sin embargo, muchos siguen sin estar convencidos de que la ingestión de cícadras sea la causa de la ELA de Guam. Ningún defecto genético, toxina ambiental o virus se ha relacionado de manera convincente con estos casos.

La revisión en la literatura demarca tres regiones específicas con mayor prevalencia de la enfermedad, esta misma se relaciona con otras patologías tales como el párkinson y alzhéimer, en dicho artículo se observa una variabilidad en su hipótesis relacionada con el consumo de cícadras, la cual no obtuvo un resultado certero, ya que no se puede comprobar a ciencia cierta una etiología.

ALS is characterized by motor neuron degeneration and death with gliosis replacing lost neurons. Cortical motor cells (pyramidal and Betz cells) disappear, leading to retrograde axonal loss and gliosis in the corticospinal tract. This gliosis results in the bilateral white matter changes sometimes seen in the brain magnetic resonance imaging (MRI) of patients with ALS. The spinal cord becomes atrophic. The ventral roots become thin, and there is a loss of large, myelinated fibers in motor nerves. (Maragakis, 2021, p. 5).

Trad.: La ELA se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras y la muerte con gliosis que reemplaza las neuronas perdidas. Las células motoras corticales (piramidales y de Betz)

desaparecen, lo que conduce a una pérdida axonal retrógrada y gliosis en el tracto corticoespinal. Esta gliosis da como resultado los cambios bilaterales en la materia blanca que a veces se observan en las imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro de pacientes con ELA. La médula espinal se vuelve atrófica. Las raíces ventrales se adelgazan y hay una pérdida de grandes fibras mielinizadas en los nervios motores.

Cuando se habla de la fisiopatología es importante mencionar que la ELA es una enfermedad caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas, lo cual ocasiona una gliosis con la finalidad de producir una proliferación de células gliales, algo similar a la fibrosis en el resto del organismo, esto de carácter cicatricial, tiene una función beneficiosa porque es una respuesta hacia el daño ocasionado, pero perjudica porque esta cicatrización daña las neuronas de manera irreversible y permanente.

Vague initial presentations and ambiguous laboratory findings make it difficult to diagnose amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at an early stage. Although 70% of familial ALS and 10% of sporadic ALS cases are confirmed genetically, familial ALS accounts for only 5–10% of all cases of ALS, and the testable genes may vary according to laboratory settings. Therefore, ALS is often misdiagnosed as other diseases and treated inappropriately at the initial stage. Further, unnecessary treatments are likely to further delay the diagnosis of ALS. Various initial presenting symptoms of ALS are generally classified into limb- and bulbar-dominant types. Less than 5% of the patients are known to have trunk or respiratory involvement at the initial stage. However, actual clinical data on these initial presentations are currently insufficient. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 1).

Trad.: Presentaciones iniciales vagas y hallazgos de laboratorio ambiguos a menudo dificultan el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en una etapa temprana. Aunque el 70% de la ELA familiar y el 10% de los casos esporádicos de ELA se confirman genéticamente, ELA familiar representa solo el 5-10% de todos los casos de ELA, y la prueba los genes pueden variar según el entorno del laboratorio. Por lo tanto, la ELA a menudo se diagnostica erróneamente como otras enfermedades y se trata de manera inapropiada en la etapa inicial. Además, tratamientos innecesarios es probable que retrasen aún más el diagnóstico de ELA. Varios síntomas de presentación inicial de la ELA son generalmente clasificados en tipos dominantes de extremidades

y bulbares. Menos de 5% de los pacientes se sabe que tienen afectación del tronco o de las vías respiratorias en la etapa inicial. Sin embargo, los datos clínicos reales sobre estas presentaciones iniciales son actualmente insuficientes.

La esclerosis lateral amiotrófica presenta un diagnóstico entorpecido, su gran mayoría es basado en una clínica con datos inexactos que se le podrían atribuir a otra patología, lo cual retrasa el tratamiento en etapas iniciales y dificulta la confirmación de diagnóstico, en su gran mayoría es más sencillo diagnosticar la ELA familiar con el detalle que representa un porcentaje mínimo del total general de la enfermedad.

The initial presenting symptoms were classified into three types according to the major symptoms at the initial presentation: 1) limb-dominant onset, 2) bulbar-dominant onset, and 3) respiratory dominant onset. Limb-dominant symptoms included weakness and/or fatigue of the upper or lower extremities and loss of hand dexterity. Bulbar-dominant symptoms included dysphagia, dysarthria, drooling, and chewing difficulty. Symptoms of dyspnea, exertional dyspnea, and orthopnea were regarded as respiratory-dominant symptoms. We also collected data on surgical interventions received by the patients. No operations have been proven to be treatments for ALS until recently. However, some patients with ALS-related symptoms received surgical treatments prior to confirmation of ALS or after misdiagnosis. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 2).

Trad.: Los síntomas de presentación inicial se clasificaron en tres tipos según los síntomas principales en la presentación inicial: 1) inicio dominante en las extremidades, 2) inicio bulbar dominante y 3) inicio respiratorio dominante. Los síntomas dominantes en las extremidades incluyeron debilidad y/o fatiga de las extremidades superiores o inferiores y pérdida de destreza manual. Los síntomas bulbares dominantes incluyeron disfagia, disartria, babeo y dificultad para masticar. Los síntomas de disnea, disnea de esfuerzo y ortopnea se consideraron síntomas respiratorios dominantes. También recogimos datos sobre las intervenciones quirúrgicas recibidas por los pacientes. No se ha demostrado que ninguna operación sea un tratamiento para la ELA hasta hace poco. Sin embargo, algunos pacientes con síntomas relacionados con la ELA recibieron tratamientos quirúrgicos antes de la confirmación de la ELA o después de un diagnóstico erróneo.

Como se menciona en este artículo, la clínica inicial del paciente se va presentar de una manera muy variada, esto va de la mano con la afectación primaria, viéndose en las extremidades una afectación locomotora, a nivel bulbar afecta la masticación, deglución y el habla y también hace mención a la afectación respiratoria, considerando esta la más grave; se relaciona con otras variables, las cuales pueden ser gatillos para el desarrollo de la patología, como lo es la cirugía previa, esto sin mucha evidencia científica que lo pueda respaldar.

The average age at symptom onset was 57.9 ± 11.9 years, and the mean duration from symptom onset to diagnosis of ALS was 12.7 ± 11.9 months. Of the patients, 314 (62.8%) were male. Furthermore, 335 (67.0%) patients showed limb-dominant onset, 144 (28.8%) patients had bulbar-dominant onset, and 21 (4.2%) patients had respiratory-dominant onset according to the classification of initial presentation. Overall, 43 (8.6%) patients received inappropriate surgical treatment in relation to the initial presenting symptoms after a misdiagnosis. A significant difference in onset age was not observed between male and female patients; however, the duration from symptom onset to ALS diagnosis was shorter for male patients than for female patients. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 2).

Trad.: La edad promedio al inicio de los síntomas fue $57,9 \pm 11,9$ años y la duración media desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la ELA fue de $12,7 \pm 11,9$ meses. De los pacientes, 314 (62,8%) fueron masculinos. Además, 335 (67,0%) pacientes mostraron un inicio de extremidad dominante, 144 (28,8%) pacientes tuvieron un inicio bulbar dominante, y 21 (4,2%) pacientes tuvieron un inicio respiratorio dominante según la clasificación de presentación inicial. En general, 43(8,6%) pacientes recibieron tratamiento quirúrgico inadecuado en relación con los síntomas de presentación inicial después de un diagnóstico erróneo. No se observó una diferencia significativa en la edad de inicio entre pacientes masculinos y femeninos; sin embargo, la duración desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de ELA fue más corto para los pacientes masculinos que para las pacientes femeninas.

En este estudio se demuestra una variedad de factores como la edad y el sexo, determinantes para obtener una guía diagnóstica, basados en la clínica específica de presentación, se puede mencionar una alta incidencia con los síntomas de inicio en las extremidades a diferencia de los pacientes con un origen respiratorio dominante, el cual representa un porcentaje menor.

Respecto al sexo, se determinó que los pacientes masculinos se logran diagnosticar de manera más aguda en comparación con pacientes del sexo opuesto; una vez más se demuestra que el diagnóstico es toda una incógnita, que su tratamiento a pesar de sus síntomas muchas veces es erróneo, porque cuantiosas veces está basado en un diagnóstico equívoco.

The U.S. Food and Drug Administration has approved riluzole and edaravone for the treatment of ALS. Although these drugs cannot change the final outcome of ALS, they are known to slow the progress of the disease and to increase tracheostomy free survival. For better prognosis and response, medication be administered as early as possible. Therefore, an accurate diagnostic evaluation is required at an early stage of the disease during which symptoms are ambiguous and vague. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 3).

Trad.: La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. ha aprobado el riluzol y la edaravona para el tratamiento de la ELA. Aunque estas drogas no pueden cambiar el resultado final de la ELA, se sabe que pueden retardar el progreso de la enfermedad y aumentar la supervivencia libre de traqueotomía. Para un mejor pronóstico y respuesta, la medicación debe administrarse lo antes posible. Por lo tanto, se requiere una evaluación diagnóstica precisa en una etapa temprana de la enfermedad, durante la cual los síntomas son ambiguos y vagos.

Se confirma que el diagnóstico temprano de la patología con un correcto tratamiento farmacológico favorece positivamente al paciente, el gran problema es diagnosticarlo mediante síntomas y signos vagos, los cuales no permiten este objetivo y logran enmascarse con otra patología, a pesar de no contar con la remisión total de la enfermedad, se sabe mediante evidencia científica que el uso de riluzol evita las comorbilidades asociadas, siendo la dependencia de la ventilación asistida la más temida y evitada por todo el personal multidisciplinario; este fármaco ayuda aumentando la supervivencia, lo cual favorece enormemente al paciente.

“If asymmetric distal limb weakness occurs in middle age, during which ALS develops frequently, differential diagnosis for various musculoskeletal conditions, including degenerative spinal diseases, is needed. Especially, cautious evaluation including electrodiagnosis should be considered in patients presenting with painless weakness” (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 3).

Trad.: Si la debilidad asimétrica de la extremidad distal ocurre en la mediana edad, durante la cual la ELA se desarrolla con frecuencia, es necesario el diagnóstico diferencial para diversas afecciones musculoesqueléticas, incluidas las enfermedades degenerativas de la columna. Especialmente, se debe considerar una evaluación cautelosa, incluido el electrodiagnóstico, en pacientes que presenten debilidad indolora.

Se hace mención del electrodiagnóstico, mediante potenciales provocados por estimulación sensorial (espinales y cerebrales) y el registro de potenciales de acción de un nervio-conducción nerviosa que puede aportar datos clínicos útiles para el diagnóstico de diversos padecimientos que afectan al sistema nervioso central, esto con el principal objetivo de lograr hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías que comparten una clínica similar a los inicios de la ELA, principalmente para lograr el diagnóstico oportuno y temprano de este padecimiento.

Misdiagnosis of other musculoskeletal diseases at the beginning of ALS and inappropriate surgical treatments may lead to suffering, unnecessary medical expenses, and delays in ALS diagnosis, which may prevent indispensable initial treatments and affect long-term prognosis. Because ALS is very rare, symptoms of ALS may be difficult to recognize unless the physician is familiar or experienced with neuromuscular diseases. The characteristics of limb-dominant ALS most commonly involving middle-aged people and presenting as focal asymmetric limb weakness at an initial stage can often be confused with degenerative spinal diseases. The bulbar-dominant type is known to be related to a shorter duration between onset and diagnosis, compared to the limb-dominant type. Generally, it is hard to suspect musculoskeletal disorders, including spinal diseases, which require surgical treatment, as a cause of bulbar symptoms. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 4).

Trad.: El diagnóstico erróneo de otras enfermedades musculoesqueléticas al comienzo de la ELA y los tratamientos quirúrgicos inapropiados pueden provocar sufrimiento, gastos médicos innecesarios y retrasos en el diagnóstico de ELA que pueden prevenir tratamientos iniciales indispensables y afectar el pronóstico a largo plazo. Debido a que la ELA es muy rara, sus síntomas pueden ser difíciles de reconocer a menos que el médico esté familiarizado o tenga experiencia con las enfermedades neuromusculares. Las características de la ELA de extremidad dominante que involucran más comúnmente personas de mediana edad y que se presentan como un miembro

asimétrico focal, la debilidad en una etapa inicial a menudo se puede confundir con enfermedades degenerativas de la columna. El tipo bulbar dominante es conocido por estar relacionado con una duración más corta entre el inicio y el diagnóstico, en comparación con el tipo de extremidad dominante. Generalmente es difícil sospechar trastornos musculoesqueléticos, incluidas enfermedades de la columna vertebral, que requieren tratamiento quirúrgico, como causa de síntomas bulbares.

En este estudio los pacientes con ELA han sido clasificados clínicamente según el inicio de los síntomas, unos con dominancia en las extremidades, los que presentan una dominancia bulbar y por último los de predominio respiratorio, destacando la aparición de la sintomatología en la extremidad más común que la bulbar, lo cual provoca un reconocimiento equívoco por parte del personal médico debido a la confusión con otras patologías que presentan afectaciones musculoesqueléticas.

If a patient complains of respiratory difficulty, generally the physician considers cardiologic or pulmonary problems first. Dyspnea is also likely to be regarded as a kind of aging process, like distal limb weakness derived from a degenerative spinal disease. Furthermore, because the onset age of the respiratory dominant type is relatively higher than that of other types, it is possible that ALS might not be considered at the initial presentation in many cases. However, the diagnosis of ALS may be accelerated during the course of various treatments and diagnostic evaluations: indeed, the disease progressed quickly in 15 of 21 (71.4%) patients who showed rapid deterioration of respiratory function requiring emergent endotracheal intubation in our study. The patients with respiratory-dominant onset were all male and had exceptionally short durations from symptom onset to diagnosis. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 4).

Trad.: Si un paciente se queja de dificultad respiratoria, generalmente el médico considera primero los problemas cardiológicos o pulmonares. También es probable que la disnea se considere como una especie de proceso de envejecimiento, como la debilidad de las extremidades distales derivada de una enfermedad degenerativa de la columna vertebral. Además, debido a que la edad de inicio del tipo dominante respiratorio es relativamente más alta que la de otros tipos, es posible que ALS no se considere en la presentación inicial en muchos casos. Sin embargo, el

diagnóstico de ELA puede acelerarse durante el curso de varios tratamientos y evaluaciones diagnósticas: de hecho, la enfermedad progresó rápidamente en 15 de 21 (71,4 %) pacientes que mostraron un rápido deterioro de la función respiratoria que requirió intubación endotraqueal emergente en nuestro estudio. Los pacientes con inicio predominantemente respiratorio eran todos hombres y tuvieron duraciones excepcionalmente cortas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

El síntoma más temido de la ELA es la afectación producida por el predominio respiratorio, este ocasiona una insuficiencia respiratoria progresiva e irreversible, la cual representa la principal causa de muerte, se sabe que este síntoma no es patognomónico de esta enfermedad, de hecho cabe recalcar que orienta a un sin fin de patologías, lo cual es difícil de encasillar para determinar que podría ser el inicio de la ELA.

Durante el proceso diagnóstico y los tratamientos sintomáticos, esta disnea puede progresar de forma muy aguda, en el artículo menciona una mayor incidencia en el sexo masculino, cabe recalcar, la importancia de la sospecha ante la presencia de esta señal tan poco definitiva y concreta para dicho padecimiento. Para esto, la ventilación no invasiva es una terapéutica efectiva, en dado caso de no requerir una medida más agresiva.

The diagnosis was significantly faster in patients with respiratory dominant onset than patients with other types, considering the occurrence of sudden ventilatory failure and consequent emergent intubation, it is thought that earlier diagnosis is needed in these patients. Therefore, attention needs to be paid to respiratory symptoms, of which the causes are unknown. Detailed history taking and a meticulous physical examination are also required. Because medical information is deficient and the reasons for male predominance and older age of respiratory dominant onset are still unclear, epidemiological studies and further investigations are required. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 5).

Trad.: El diagnóstico fue significativamente más rápido en pacientes con inicio respiratorio dominante que en pacientes con otros tipos, teniendo en cuenta la aparición de insuficiencia ventilatoria repentina y la consiguiente intubación de emergencia, se cree que se necesita un diagnóstico más temprano en estos pacientes. Por lo tanto, se debe prestar atención a los síntomas respiratorios, cuyas causas se desconocen. También se requiere una historia clínica detallada y un

examen físico meticuloso. Debido a que la información médica es deficiente y las razones del predominio masculino y la mayor edad de aparición predominantemente respiratoria, aún no están claras, se requieren estudios epidemiológicos y más investigaciones.

Debido a la severidad de los casos en los cuales se evidenció que la disnea avanzó rápidamente a una insuficiencia respiratoria, culminando en intubación de emergencia, dichas características ayudan para pensar y orientarse en el desarrollo de la ELA, pero, aun así, es muy lamentable como no hay evidencia certera que colabore para determinar este síntoma tempranamente, de forma aguda en los pacientes de predominio respiratorio.

Se requiere mayor investigación para evitar que se llegue a la sospecha o el diagnóstico, una vez que el paciente ya está con el síntoma avanzado.

Diagnostic delay in ALS, approximately 12 months in most cases (Nzwalo *et al.*, 2014), short patient survival time and concentration of most epidemiological studies in certain regions (Europe and North America) together make it difficult to estimate the disease's global incidence and prevalence (Chiò *et al.*, 2013; Linden-Junior *et al.*, 2013). Studies in Europe and North America show that the incidence of the disease can range from 0.5 to 3.9/100,000 person-year (Chiò *et al.*, 2013; Logroscino *et al.*, 2010, 2005). In Asia, the incidence does not widely differ from Europe and North America, ranging from 0.3 to 3.3/ 100,000 person-year (Doi *et al.*, 2014). The prevalence of ALS in the three regions mentioned can range from 1.0 to 11.3/100,000 person year (Chiò *et al.*, 2013; Doi *et al.*, 2014; Logroscino *et al.*, 2010, 2005; Mehta *et al.*, 2014). In South America, there are few epidemiological studies for ALS (Linden-Junior *et al.*, 2013; Loureiro *et al.*, 2012; Vázquez *et al.*, 2008). Vázquez *et al.* (2008) showed that of the incidence and prevalence rates in Uruguay are 1.4 to 1.9/100,000 person year, respectively. In Brazil, studies show that prevalence of ALS disease is 5/100.00 person-year (Linden-Junior *et al.*, 2013), predominantly in males (De Godoy Rouseff Prado *et al.*, 2016; Moura *et al.*, 2016) and in both forms, classical and bulbar (Loureiro *et al.*, 2012). Studies in different regions of the world indicate that the disease's epidemiological rates are common among different countries, although genetic,

environmental, and socioeconomic differences influence ALS prevalence. (Gois, 2020, p. 2).

Trad.: El retraso diagnóstico en ELA, aproximadamente 12 meses en la mayoría de los casos (Nzwalo *et al.*, 2014), el corto tiempo de supervivencia de los pacientes y la concentración de la mayoría de los estudios epidemiológicos en ciertas regiones (Europa y América del Norte) hacen que sea difícil estimar la incidencia y prevalencia global de la enfermedad (Chiò *et al.*, 2013; Linden- Júnior *et al.*, 2013). Estudios en Europa y América del Norte muestran que la incidencia de la enfermedad puede oscilar entre 0,5 y 3,9/100.000 personas-año (Chiò *et al.*, 2013; Logroscino *et al.*, 2010, 2005). En Asia, la incidencia no difiere mucho de la de Europa y América del Norte, y oscila entre 0,3 y 3,3/100 000 personas-año (Doi *et al.*, 2014). La prevalencia de ELA en las tres regiones mencionadas puede oscilar entre 1,0 y 11,3/100.000 personas año (Chiò *et al.*, 2013; Doi *et al.*, 2014; Logroscino *et al.*, 2010, 2005; Mehta *et al.*, 2014). En Sudamérica existen pocos estudios epidemiológicos para ELA (Linden-Junior *et al.*, 2013; Loureiro *et al.*, 2012; Vázquez *et al.*, 2008). Vázquez *et al.* (2008) mostraron que las tasas de incidencia y prevalencia en Uruguay son de 1,4 a 1,9/100.000 persona año, respectivamente. En Brasil, los estudios muestran que la prevalencia de la enfermedad de ELA es de 5/100,00 personas-año (Linden-Junior *et al.*, 2013), predominantemente en hombres (De Godoy Rouseff Prado *et al.*, 2016; Moura *et al.*, 2016) y en ambas formas, clásica y bulbar (Loureiro *et al.*, 2012). Estudios en diferentes regiones del mundo indican que en la epidemiología de la enfermedad las tasas son comunes entre los diferentes países, aunque las diferencias genéticas, ambientales y socioeconómicas influyen en la prevalencia de la ELA.

Se puede asumir que la incidencia de la enfermedad varía intensamente en las zonas, en regiones como Suramérica los datos epidemiológicos están basados en Brasil y Uruguay, en el primero recalca el poco estudio, en el segundo se menciona la prevalencia de 5 por cada 100.000 habitantes por año.

En territorios como América del Norte, Asia y Europa la prevalencia oscila entre 1,0 y 11,3/100.000 personas año.

“Regarding age of onset, ethnicity and gender it is well reported that ALS mainly affects people over 50 years, usually within 50 and 70 years, white and male” (Gois, 2020, p. 2).

Trad.: Respecto a la edad de inicio, la etnia y el género, está bien informado que la ELA afecta principalmente a personas mayores de 50 años, normalmente entre los 50 y los 70 años, blancas y varones.

Se menciona en este artículo que cuando la clínica es de inicio espinal hay mayor prevalencia en hombres, pero cuando es de inicio bulbar existe mayor incidencia en el sexo femenino con edad más avanzada al rango antes mencionado.

SOD1 mutations lead to motor neuron death through the gain of toxic properties because of malformed proteins, protein aggregates and reactive oxygen species, among others (Ciryam *et al.*, 2017; Ezzi *et al.*, 2007; Grad and Cashman, 2014). Mutations in the TARDBP gene, which encode the TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), were also reported. TDP-43 has been one of the main proteins found in protein aggregates present in the cytoplasm of motor neurons in ALS cases (Chen *et al.*, 2018; Ciryam *et al.*, 2017; Kabashi *et al.*, 2008; Neumann *et al.*, 2006; Sreedharan *et al.*, 2008). In addition, this protein's loss of function impairs axonal transport, which is also associated with neurodegeneration (Alami *et al.*, 2014). Mutations in the FUS/TLS gene, which encodes the RNA-binding protein, sarcoma fusion protein (FUS), were also involved in the disease pathogenesis. This protein is normally located in the cell nucleus, but mutated forms are found aggregated in the cytoplasm of nerve cells (Kwiatkowski *et al.*, 2009; Vance *et al.*, 2009). Protein aggregates are a pathogenic mechanism that leads to the death of motor neurons in ALS (Ciryam *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2011; Naumann *et al.*, 2018). (Gois, 2020, p. 2).

Trad.: Las mutaciones de SOD1 conducen a la muerte de las neuronas motoras a través de la adquisición de propiedades tóxicas debido a proteínas malformadas, agregados de proteínas y especies reactivas de oxígeno, entre otros (Ciryam *et al.*, 2017; Ezzi *et al.*, 2007; Grad y Cashman, 2014). Mutaciones en el gen TARDBP, que codifica la unión al ADN TAR proteína 43 (TDP-43), también fueron reportadas. La TDP-43 ha sido una de las principales proteínas encontradas en agregados proteicos presentes en el citoplasma de neuronas motoras en casos de ELA (Chen *et al.*, 2018; Ciryam *et al.*, 2017; Kabashi *et al.*, 2008; Neumann *et al.*, 2006; Sreedharan *et al.*, 2008). Además, la pérdida de función de esta proteína afecta el transporte axonal, lo que también está

asociado con la neurodegeneración (Alami *et al.*, 2014). Las mutaciones en el gen FUS/TLS, que codifica la proteína de unión al ARN, la proteína de fusión del sarcoma (FUS), también estuvieron involucradas en la patogénesis de la enfermedad. Esta proteína normalmente se encuentra en el núcleo celular, pero las formas mutadas se encuentran agregadas en el citoplasma de las células nerviosas (Kwiatkowski *et al.*, 2009; Vance *et al.*, 2009). Los agregados de proteínas son un mecanismo patogénico que conduce a la muerte de las neuronas motoras en la ELA (Ciryam *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2011; Naumann *et al.*, 2018).

Se han realizado distintas investigaciones a nivel genético para brindar apoyo a la ELA y conocer más sobre su patogenia, el conocer nuevos genes para enfermedad es favorable para el paciente, los descubrimientos más relevantes y de mayor estudio han sido las mutaciones en el gen SOD 1, conocido como la superóxido dismutasa, este es el primer gen asociado a la ELA, esta es una enzima con la función de mantención de los desechos metabólicos, en este mismo artículo menciona la TDP-43, vinculada de forma dominante en los pacientes con este padecimiento, se les atribuye en su gran mayoría a la ELA familiar, poco factible verlo en la esporádica.

Since the discovery that these mutations are involved in ALS pathogenesis, some questions about the toxic properties they cause have been studied. Among these, we can mention oxidative damage and intracellular protein aggregates formation (Bruijn *et al.*, 1997a, b; Chen *et al.*, 2018; Ezzi *et al.*, 2007; Naumann *et al.*, 2018; Rizzardini *et al.*, 2005a; Rosen *et al.*, 1993; Zetterström *et al.*, 2007), axonal transport systems damage (Morfini *et al.*, 2013), mitochondrial dysfunction (Dal Canto and Gurney, 1994; Rizzardini *et al.*, 2005a; Wang *et al.*, 2018), RNA metabolism impairment and excessive activation of Ca²⁺-AMPA receptors by glutamate, which can lead to excitotoxicity and free radical generation (Pieri *et al.*, 2013; Yin and Weiss, 2012). The latter, in turn, can activate astrocytes and microglia, causing neuroinflammation, as well other factors that contribute to neurodegeneration (Howland *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2014), as seen in other degenerative conditions (Freire, 2012; Santos *et al.*, 2014). (Gois, 2020, p. 3).

Trad.: Desde el descubrimiento de que estas mutaciones están implicadas en la patogenia de la ELA, se han estudiado algunas cuestiones sobre las propiedades tóxicas que provocan. Entre estas podemos mencionar el daño oxidativo y la formación de agregados proteicos intracelulares

(Bruijn *et al.*, 1997a, b; Chen *et al.*, 2018; Ezzi *et al.*, 2007; Naumann *et al.*, 2018; Rizzardini *et al.*, 2005a) ; Rosen *et al.*, 1993; Zetterström *et al.*, 2007), daños en los sistemas de transporte axonal (Morfini *et al.*, 2013), disfunción mitocondrial (Dal Canto and Gurney, 1994; Rizzardini *et al.*, 2005a; Wang *et al.*, 2018), alteración del metabolismo del ARN y activación excesiva de los receptores Ca²⁺-AMPA por parte del glutamato, lo que puede provocar excitotoxicidad y generación de radicales libres (Pieri *et al.*, 2013; Yin and Weiss, 2012). Esta última, a su vez, puede activar los astrocitos y la microglia, causando neuroinflamación, así como otros factores que contribuyen a la neurodegeneración (Howland *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2014), como se ve en otras condiciones degenerativas (Freire, 2012; Santos *et al.*, 2014).

El entendimiento de cómo estas mutaciones afectan la homeostasis de las células cerebrales y cómo contribuye con el proceso de la enfermedad, ayuda para comprender el proceso de la enfermedad, esto podría contribuir a un diagnóstico precoz, basado en posibles factores de riesgo atribuibles a dicha enfermedad y así llegar a descubrir nuevas dianas terapéuticas.

After the discovery of the gene mutation that encodes SOD1 enzyme as the main cause of ALS pathology (Rosen *et al.*, 1993), a transgenic animal model, based on the induction of the genetic expression was developed (G93A), based on substituting glycine for alanine at position 93 of the protein. In this model, characteristics similar to those seen in ALS patients in the familial form were identified (Gurney *et al.*, 1994). Later, many SOD1 animal models that simulate some characteristics of the ALS contributed to the knowledge about disease pathogenesis (Alami *et al.*, 2014; Mizielinska *et al.*, 2014; Moens *et al.*, 2017; Renton *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2013). (Gois, 2020, p. 4).

Trad.: Tras el descubrimiento de la mutación del gen que codifica la enzima SOD1 como principal causante de la patología de la ELA (Rosen *et al.*, 1993), se desarrolló un modelo animal transgénico, basado en la inducción de la expresión genética (G93A), basado en la sustitución de glicina para alanina en la posición 93 de la proteína. En este modelo, se identificaron características similares a las observadas en pacientes con ELA en la forma familiar (Gurney *et al.*, 1994). Posteriormente, muchos modelos animales SOD1 que simulan algunas características de la ELA contribuyeron al conocimiento de la patogenia de la enfermedad (Alami *et al.*, 2014; Mizielinska *et al.*, 2014; Moens *et al.*, 2017; Renton *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2013).

Como se menciona en este artículo, en la ELA se presentan las proteinopatías, similares en otras enfermedades neurodegenerativas, que comparten características como activación excesiva de canales de calcio, estrés oxidativo, disfunción axonal, entre otros mecanismos.

ALS is classified as either sporadic or familial, accounting for approximately 90% and 10%, respectively. Major advances have been made in the understanding of the genetic causes of the disease, whereas the contribution of environmental factors in both sporadic and familial ALS has been more difficult to assess, and large-scale studies have not yet revealed replicable and definitive evidence for them. Several environmental and occupational factors have been investigated, although the evidences are still inconsistent. In particular, smoking habits, military service, exposure to electromagnetic fields, cyanotoxins, and chemical agents such as pesticides and solvents have been addressed. An association between the disease and exposure to heavy metals and other trace elements including lead, particularly from occupational activities, seems to be supported by strong epidemiological evidence. (Filippini, 2020, p. 2).

Trad.: La ELA se clasifica como esporádica o familiar, y representa aproximadamente el 90% y el 10%, respectivamente. Se han logrado avances importantes en la comprensión de las causas genéticas de la enfermedad, mientras que la contribución de los factores ambientales tanto en la ELA esporádica como familiar ha sido más difícil de evaluar, y los estudios a gran escala aún no han revelado evidencia replicable y definitiva para ellos. Se han investigado varios factores ambientales y ocupacionales, aunque las evidencias aún son inconsistentes. En particular, se han abordado los hábitos de fumar, el servicio militar, la exposición a campos electromagnéticos, cianotoxinas y agentes químicos como pesticidas y solventes. Una asociación entre la enfermedad y la exposición a metales pesados y otros oligoelementos, incluido el plomo, en particular de las actividades ocupacionales, parece estar respaldada por pruebas epidemiológicas sólidas.

Los factores ambientales en la población son determinantes de riesgo importantes para sospechar la patología, sin embargo, varias limitaciones obstaculizaran la identificación de estos elementos, en este artículo se estudian diversos precipitantes ambientales, los cuales podrían participar en la etiología de la ELA con una alta seguridad de la evidencia, debido a las dificultades que presenta esta rara patología por su florida clínica, limitando el número de investigaciones

basadas en una población carente de diagnóstico certero, además del alto costo y el número limitado de investigaciones basadas en la población.

Se han logrado mayores avances en el área genética, los cuales han ayudado para determinar si el ELA es de etiología familiar o esporádica.

“Stratified analysis for individual jobs, using technicians and associated work as reference, showed the lowest risk for clerical supporting work, while we found increased risk for those occupied in the armed forces, services and sale work, skilled agricultural work, housewives” (Filippini, 2020, p. 4).

Trad.: Análisis estratificado para trabajos individuales, utilizando técnicas y trabajo asociado como referencia, mostró el menor riesgo para el trabajo de apoyo administrativo, mientras que encontramos mayor riesgo para las ocupaciones en las fuerzas armadas, servicios y trabajos de venta, trabajo agrícola calificado y amas de casa.

Con la investigación se busca poder determinar, con factores ambientales y ocupacionales, una guía que logre establecer en estos pacientes posibles asociaciones con el riesgo de padecer ELA.

In this population-based case-control study on the environmental and occupational factors and ALS risk, we did not detect an association between occupational history in the service sector and ALS risk, while both agricultural and manufacturing sectors showed a somewhat increased risk, as reported by others. In particular, our findings are consistent with the results of previous studies reporting increased risk for subjects working in the agricultural sector and who are occupationally exposed to agricultural chemicals, especially pesticides. Additionally, we found a higher risk for subjects with a duration of work in the agricultural sector equal or higher than 10 years compared to < 10 years, suggestive of some dose-response relation. Similarly, occupational exposure to any type of pesticides showed a positive association with disease risk, with higher association for fungicides, as well as for residential living in a rural area, particularly for >10 years. (Filippini, 2020, p. 6).

Trad.: En este estudio de casos y controles basado en la población sobre los factores ambientales y ocupacionales y el riesgo de ALS, no detectamos una asociación entre los antecedentes ocupacionales en el sector de servicios y el riesgo de ALS, mientras que tanto el

sector agrícola como el manufacturero mostraron un riesgo algo mayor, como se informó por otros. En particular, nuestros hallazgos son consistentes con los resultados de estudios previos que informaron un mayor riesgo para los sujetos que trabajan en el sector agrícola y que están expuestos ocupacionalmente a productos químicos agrícolas, especialmente pesticidas. Además, encontramos un mayor riesgo para sujetos con una duración de trabajo en el sector agrícola igual o superior a 10 años en comparación con < 10 años, lo que sugiere alguna relación dosis-respuesta. De manera similar, la exposición ocupacional a cualquier tipo de plaguicidas mostró una asociación positiva con el riesgo de enfermedad, con una mayor asociación para los fungicidas, así como para la vida residencial en un área rural, particularmente durante >10 años.

Según los autores de este artículo, se ha logrado comprobar factores de riesgo ambientales los cuales podrían ayudar a determinar la enfermedad en la población agrícola, aunado a los años expuestos a dichas ocupaciones y el uso de diversos productos químicos, todo esto ayuda para lograr obtener un modelo de paciente y que beneficie en caso de presentar síntomas y signos sugestivos, para hacer un diagnóstico oportuno.

We found that subjects that have worked in the armed forces have increased ALS risk, despite the fact that an increased risk for men who attended military service was not noted. The hypothesis of a positive association between military service and ALS was originally generated by the observation of an unexpectedly high disease risk in Gulf War Veterans. Military service has been associated with increased disease risk in some studies, though not in all. Despite factors underlying a possible excess of ALS among workers in armed forces remain unidentified, several factors have been suggested including strenuous physical exertion, poor sleep, trauma, psychological stress, and exposure to chemicals including heavy metals or pesticides. (Filippini, 2020, p. 7).

Trad.: Encontramos que los sujetos que han trabajado en las fuerzas armadas tienen un mayor riesgo de ELA, a pesar de que no se observó un mayor riesgo para los hombres que asistieron al servicio militar. La hipótesis de una asociación positiva entre el servicio militar y la ELA se generó originalmente por la observación de un riesgo de enfermedad inesperadamente alto en los veteranos de la Guerra del Golfo. El servicio militar se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad en algunos estudios, aunque no en todos. A pesar de que los factores que subyacen a

un posible exceso de ELA entre los trabajadores de las fuerzas armadas siguen sin identificarse, se han sugerido varios factores, incluidos el esfuerzo físico extenuante, la falta de sueño, el trauma, el estrés psicológico y la exposición a productos químicos, incluidos metales pesados o pesticidas.

Es importante una revisión de otra población que no sea la atribuida a la ELA familiar; la esporádica, ha sido tema de controversia por el sinfín de estudios inconcluyentes de factores que no son comprobados con certeza alguna, en este artículo se menciona que a las personas en el servicio de fuerzas armadas se les atribuye un riesgo debido al esfuerzo físico, estrés constante y malos hábitos del sueño que sufren durante tiempos extenuantes, importantes características que son consideradas como posibles factores de riesgo para padecer de ELA.

It has been suggested that a large portion of these sporadic ALS cases may be associated with occupational and environmental exposures. Occupational exposure to metals, including chromium, iron, and nickel, is often co-occurring in industries involving welding, machinery, pigments, and metal product manufacturing. Hexavalent chromium [Cr(VI)], chromium(III), chromium compounds, and nickel compounds are well-known carcinogens, with demonstrated mechanistic impacts on oxidative stress. Additionally, excessive iron exposures can impair cellular metabolism and increase subsequent cellular aging and death. Although iron is an essential nutrient for normal neuronal function, studies have suggested iron dyshomeostasis and accumulation in the brain can eventually lead to neurodegeneration. Furthermore, though each of these toxicants can increase DNA damage and induce cellular death, they have been shown to interact synergistically to adversely impact cytotoxicity. Previous studies have indicated increased ALS risk in people with jobs commonly exposed to metals, including those in welding, construction, manufacturing, and the military. Several other studies have also suggested that occupational metal exposures may play a role in ALS, but many of these only evaluated well-known neurotoxicants like lead, mercury, and selenium. (Dickerson, 2020, p. 1).

Trad.: Se ha sugerido que una gran parte de estos casos esporádicos de ELA pueden ser asociados con exposiciones ocupacionales y ambientales. La exposición ocupacional a metales, incluidos cromo, hierro y níquel, a menudo es coexistente. En industrias que involucran soldadura,

maquinaria, pigmentos y fabricación de productos metálicos como hexavalente [Cr (VI)], cromo (III), compuestos de cromo y compuestos de níquel son carcinógenos bien conocidos, con impactos mecanicistas demostrados sobre el estrés oxidativo. Además, la exposición excesiva al hierro puede alterar el metabolismo celular y aumentar el envejecimiento celular y muerte. Aunque el hierro es un nutriente esencial para la función neuronal normal, los estudios han sugerido que la dishomeostasis y la acumulación de hierro en el cerebro pueden eventualmente conducir a la neurodegeneración. Además, aunque cada uno de estos tóxicos puede aumentar el daño del ADN e inducir muerte celular, se ha demostrado que interactúan sinérgicamente para afectar negativamente la citotoxicidad. Estudios anteriores han indicado un mayor riesgo de ELA en personas con trabajos comúnmente expuestos a metales, incluidos los de soldadura, construcción, fabricación y militares. Varios otros estudios también han sugerido que la exposición ocupacional a metales puede desempeñar un papel en ALS, pero muchos de estos solo evaluaron neurotóxicos conocidos como el plomo, mercurio y selenio. Además, ningún estudio previo de exposiciones a metales y ALS ha utilizado matrices de exposición laboral (JEM) para estimar objetivamente la exposición a una variedad de metales con base en todo el historial de trabajo. En nuestro estudio poblacional utilizando datos de registro, se usa JEM para estimar la exposición ocupacional acumulada a metales menos estudiados en relación con la ELA (cromo, níquel y hierro) con el objetivo de evaluar su asociación con el riesgo de ELA tanto sola como en combinación.

Según Dickerson, ningún estudio previo de exposiciones a metales y ELA se ha utilizado para estimar objetivamente la exposición a una variedad de metales con base en toda una amplia variedad de trabajos, en este artículo se estima la exposición ocupacional acumulada a metales menos estudiados en relación con la ELA (cromo, níquel y hierro) con el objetivo de evaluar su asociación con el riesgo de ELA, tanto sola como en combinación.

People in occupations involving welding and metal working are often exposed to chromium, iron, and nickel concurrently through inhalation of welding fumes; however, few studies have investigated ALS in relation to specific exposures to chromium, iron, or nickel. Although some previous studies have indicated increased risk of ALS in welders and machine assemblers, while others showed no association, these have focused primarily on exposures to electric shocks and magnetic fields. Conversely, risk seen in these occupations could potentially be

attributed to metal exposures, which have previously been suggested as oxidative, inflammatory, and neurodegenerative. Specifically, iron, a biologically essential metal, can modulate cellular respiration at high levels and increase cellular damage which may lead to neuronal death and has previously been linked to other neurodegenerative disorders like Parkinson's disease and Alzheimer disease. Chromium, a well-known carcinogen, has been demonstrated in mouse models to induce brain injury through oxidative stress and inflammation. Furthermore, nickel, an essential yet potentially carcinogenic metal, can accumulate in neuronal tissue, cause cellular death, and inhibit neurotransmission. Additionally, nickel is a recognized allergen and irritant, and some have suggested that inflammation and immune responses may play a role in ALS pathology. Collectively, these factors suggest that these particular metals warrant investigation in relation to ALS. (Dickerson, 2020, p. 6).

Trad.: Las personas en ocupaciones que involucran soldadura y trabajo de metales a menudo están expuestas al cromo, hierro, y níquel simultáneamente a través de la inhalación de humos de soldadura; sin embargo, pocos estudios han investigado ALS en relación con exposiciones específicas al cromo, hierro o níquel. Aunque algunos estudios previos han indicaron un mayor riesgo de ELA en soldadores y ensambladores de máquinas, mientras que otros no mostraron asociación, estos se han centrado principalmente en exposiciones a descargas eléctricas y campos magnéticos. Por el contrario, el riesgo observado en estas ocupaciones podría atribuirse potencialmente a exposiciones a metales, que previamente han sugerido como oxidativo, inflamatorio y neurodegenerativo. Específicamente, hierro, un metal biológicamente esencial, puede modular la respiración celular a niveles altos y aumentar el daño que puede conducir a la muerte neuronal y previamente se ha relacionado con otros neurodegenerativos trastornos como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. El cromo, un conocido carcinógeno, se ha demostrado en modelos de ratón que induce daño cerebral a través del estrés oxidativo e inflamación. Además, el níquel, un metal esencial pero potencialmente cancerígeno, puede acumularse en el tejido neuronal, causar muerte celular e inhibir la neurotransmisión. Además, el níquel es un alérgeno e irritante reconocido, y algunos han sugerido que la inflamación y las respuestas inmunitarias pueden desempeñar un papel en la patología de la ELA. Colectivamente, estos factores sugieren los metales mencionadas merecen una investigación en cuanto a la ELA.

Algunas investigaciones previas sobre exposición a ciertos metales y riesgo de ELA advirtieron cero relaciones, otros resultados indicaron un mayor riesgo; no obstante, la exposición del cromo a ciertos pacientes debido a su ocupación, en el estado de Washington encontraron mayor riesgo y relación con la patogenia de la ELA, dos veces mayor. También es importante mencionar que en este estudio se analizó la población de Dinamarca y aunque hubo alguna sugerencia de que puede haber un mayor riesgo de ELA en hombres expuestos al cromo y mujeres expuestas al níquel, los resultados no fueron suficientes y deberían de interpretarse con moderación.

Un pequeño porcentaje de los casos de ELA tienen un origen familiar y son secundarios a mutaciones en genes concretos, a la gran mayoría de ellos se les presupone un origen multifactorial, sin que su patogenia haya sido completamente aclarada. No obstante, en los últimos años varios estudios han aumentado el conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad, planteando la cuestión de si se trata de una proteinopatía, una ribonucleinopatía, una axonopatía o una enfermedad del microambiente neuronal. (Riancho, 2019, p. 1).

Los procesos celulares parecen contribuir la patogenia junto con la relación del microambiente neuronal, el estudio de la patogenia apunta a la idea de que hay unos desencadenantes iniciales que varían en los individuos, y unas vías finales de degeneración de las motoneuronas que están implicadas en la mayor parte de los casos de enfermedad.

Los afectados por la ELA familiar habitualmente poseen un patrón de transmisión mendeliana autosómica dominante y se le atribuye a toda forma no clara los de origen esporádico de origen multifactorial como se mencionó anteriormente, por causas ambientales y diversos factores de riesgo que podrían contribuir con este tipo de ELA.

El artículo destaca que los casos familiares son muy importantes, ya que permiten el planteamiento de nuevas hipótesis etiopatogénicas extrapolables a los casos de ELA esporádica.

Aunque el término ELA hace referencia específica a la enfermedad con signos de degeneración de la primera y la segunda motoneurona, es una enfermedad heterogénea, con variantes clínicas distintas en función de la neurona afectada, en la que áreas no motoras del sistema nervioso central (SNC) se han demostrado afectadas tanto en estudios anatomopatológicos como de neuroimagen. La conocida

asociación de la ELA con la demencia frontotemporal en el 15-20% de los pacientes es un ejemplo clínico de este hecho. (García, 2019, p. 2).

La enfermedad presenta variaciones clínicas que podrían confundir a la hora de realizar el diagnóstico, lo cual evitaría un tratamiento ineficaz con una acelerada progresión de la enfermedad. Cabe destacar que no todas las personas con ELA desarrollan demencia frontotemporal (DFT), ni todas las que padecen DFT están en riesgo de ELA.

El curso clínico de la ELA es progresivo hasta la muerte, habitualmente por insuficiencia respiratoria, 3 a 5 años después del comienzo de la enfermedad por término medio. Para tratarla, solo riluzol y edavrone han sido aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos como fármacos útiles y solo riluzol ha conseguido un discreto aumento, en torno a los 3 meses, en la esperanza de vida. En la base de esta pobreza de medios terapéuticos tras lustros de investigación está la heterogeneidad biológica y clínica de la enfermedad y la dificultad para establecer cuáles pueden ser las mejores dianas terapéuticas sobre las que actuar y medir los resultados. Este hecho, sumado al escaso efecto de los tratamientos actuales sobre la progresión de la enfermedad, ha hecho que recientemente hayan surgido líneas de investigación basadas en tratamientos moleculares, genéticos y con células madre. (García, 2019, p. 2).

Esta enfermedad no se detiene hasta llegar a un cuadro clínico fatal, el cual ocasiona la muerte, la investigación sobre esta patología afronta nuevos retos, buscando soluciones más certeras para realizar un tratamiento adecuado y efectivo, lo cual da pie a nuevas líneas de investigación.

El tratamiento de la ELA con células madre ha implicado dificultades adicionales a las que ya de por sí plantea la heterogeneidad de la enfermedad. Lo que, en ese aspecto, más interés tiene para este artículo son, fundamentalmente, los múltiples tipos y la gran heterogeneidad fisiológica de las células madre, la mejor vía para administrarlas y el modo de comprobar la supervivencia de las células y su interacción con la diana terapéutica. Las fuentes posibles de células madre son variadas y entre las potencialmente disponibles se incluyen las células madre neurales, mesenquimales, embrionarias, pluripotenciales inducidas, células madre del cordón umbilical humano, de la médula ósea y de la glía envolvente olfativa.

De entre ellas, han sido las células madre neurales y las de la médula ósea (mesenquimales y mononucleadas) las usadas en los ensayos clínicos recientes. (García, 2019, p. 2).

Una de esas nuevas líneas de tratamiento se basa en el uso de células madre, principalmente las neuronales, las cuales poseen el potencial para desarrollar neuronas, pero esto presenta un gran tema ético ya que la investigación arroja que su fuente proviene del sistema nervioso fetal, lo cual dificulta su obtención.

El artículo menciona que las células madre autólogas mesenquimales han sido la segunda opción más utilizada debido a su fácil obtención y su característica particular de diferenciación en células neurales, con óptimos resultados funcionales en modelos animales.

Para hacer llegar las células madre al SNC, las opciones pueden ser la inyección intratecal, intraespinal, intraventricular, intramuscular e intravenosa. De ellas, la intraespinal (implante quirúrgico de células madre en la médula espinal) ha sido el método de elección en la mayoría de los ensayos clínicos. Al inyectarlas directamente en la médula, cerca de las astas anteriores, las células madre se sitúan junto a su diana terapéutica salvando la barrera hematoencefálica. El lugar de inyección, sin embargo, ha sido motivo de controversia puesto que, en el momento de implantarlas localmente, la enfermedad afecta ya a muchas áreas del cerebro y la médula espinal.

La elección del punto de inyección en los primeros ensayos estuvo relacionada con las áreas críticas del control de la respiración además de la estabilidad de la columna, y, por ese motivo, los procedimientos se hicieron en los primeros niveles de la médula espinal torácica. (García, 2019, p. 3).

Lo más relevante es que, a pesar de que los pacientes no mostraron efectos indeseables o reacciones adversas de importancia clínica, no han mostrado beneficios concluyentes, esto atribuido al tamaño y la heterogeneidad de las muestras utilizadas, entre otras cosas que menciona el artículo, concluyendo que las células madre implantadas no son una opción válida fiable para el tratamiento de la ELA.

El diagnóstico se realiza a partir de la combinación de los síntomas clínicos y las alteraciones electromiográficas. La supervivencia media de los pacientes con ELA es de 20 a 48 meses, aunque entre un 5-10% de los pacientes sobreviven más de 10 años. Las complicaciones asociadas al fracaso respiratorio son una de las causas más frecuentes de hospitalización en estos enfermos e incluso de muerte. El fracaso respiratorio de estos enfermos es fundamentalmente debido a la existencia de una disfunción muscular respiratoria. (Martínez-Llorens, 2019, p. 4).

Anteriormente se mencionó que el problema más temido es el uso de la ventilación mecánica asistida, lo que orienta a un fracaso respiratorio y un curso inadecuado de la enfermedad, este artículo menciona varias maneras de evaluar la función pulmonar. El más utilizado es medir la capacidad vital forzada (FVC), excelente predictor del avance de la enfermedad y supervivencia.

Debido fundamentalmente al compromiso bulbar y también a la demencia frontotemporal que pueden asociar. Para el manejo de la disfunción muscular inspiratoria se debe considerar el tratamiento con ventilación mecánica (VM). La VM domiciliaria produce una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de estos enfermos. Por ende, es preciso poder realizar un correcto y precoz diagnóstico de la disfunción muscular inspiratoria con el objetivo de indicar adecuadamente la VM y conocer mejor el pronóstico de la enfermedad. (Martínez-Llorens, 2019, p. 1).

Es importante recalcar el tratamiento sintomático, aunque este no sea el tratamiento curativo, para esta patología representa garantizar la supervivencia de los pacientes con rehabilitación e intervenciones multifactoriales.

Se ha demostrado que la variación en la FVC de sedestación a decúbito se correlaciona con la fuerza del diafragma en los pacientes con ELA. Esta exploración conlleva dificultades en su realización, ya que muchos de los pacientes presentan problemas en la movilización y también las maniobras de espirometría forzada en los pacientes con enfermedad avanzada y/o afectación bulbar resultan difíciles de realizar, por lo que su validez es escasa. (Martínez-Llorens, 2019, p. 1).

Se menciona en este artículo que es mejor determinar la fuerza de los músculos inspiratorios mediante la determinación de la presión transdiafragmática durante maniobra de inspiración máxima o ayudado con una estimulación magnética, lo cual permite orientar a un mejor pronóstico y determinar la necesidad de la ventilación mecánica asistida.

Realizar estas pruebas no solo se ve entorpecido por el hecho de que no en todos los centros médicos se cuenta con el equipo, a esto se le suma que no siempre el paciente opta con las mejores condiciones para hacer dichas pruebas, en especial si presenta un compromiso bulbar.

Evaluar mediante la ecografía diafragmática, realizada en la zona de aposición, permite valorar el movimiento, así como el grosor del diafragma. En pacientes con ELA, el grosor del diafragma medido mediante ecografía se correlaciona con los parámetros de función pulmonar e, incluso, con la hipercapnia. Un aspecto fundamental en el seguimiento de estos pacientes es la detección de la hipoventilación nocturna, para la que un dato de sospecha son las alteraciones en la oximetría nocturna. En pacientes con ELA la realización de estudios de sueño más complejos técnicamente no estaría indicada actualmente en la práctica habitual, a pesar de que los pacientes con ELA también presentan alteración de la arquitectura del sueño. La capnografía transcutánea, utilizada por las noches, ha significado un avance para monitorizar de forma no invasiva la hipercapnia y es posible que en el futuro sea una de las exploraciones que se añadirán a la batería de pruebas que permiten mejorar la valoración de la función muscular inspiratoria. (Martínez-Llorens, 2019, p. 2).

Una adecuada valoración de la función muscular respiratoria podría evitar el temido problema que desde un inicio se intenta retrasar, el cual es importante para la supervivencia de los pacientes.

“Disease staging is another approach, because it provides a framework for measuring disease progression regardless of whether the disease is aggressive or slow in any one individual” (Fang, 2018, p. 2).

Trad.: La estadificación de la enfermedad es otro enfoque, porque proporciona un marco para medir la progresión de la enfermedad, independientemente de si la enfermedad es agresiva o lenta en un individuo.

La patología de la ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva cuyo desenlace conlleva hasta la muerte, por ende, es importante de alguna manera estratificarla porque se manifiesta de distinta forma en cada individuo que llega a padecerla.

Stages 1, 2, and 3 correspond to involvement of one, two, or three domains respectively, as evidenced by symptoms or examination findings. Stage 4 corresponds to nutritional failure (10% of premorbid weight loss because of dysphagia), or substantial respiratory failure (fulfilling guidelines for needing non-invasive ventilation). King's stage can be estimated from the revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) with a high correspondence to actual clinical stage, making it useful for retrospective analyses. King's clinical staging system has been validated by confirmation in several populations and by correlation with biomarkers, and has been used to assess the timing of cognitive changes in ALS. (Fang, 2018, p. 2).

Trad.: Los estadios 1, 2 y 3 corresponden a la afectación de uno, dos o tres dominios respectivamente, como lo demuestran los síntomas o los hallazgos del examen. La etapa 4 corresponde a insuficiencia nutricional (10% de la pérdida de peso premórbida por disfagia), o insuficiencia respiratoria importante (cumpliendo las pautas de necesidad de ventilación no invasiva). El estadio de King se puede estimar a partir de la escala de calificación funcional ALS revisada (ALSFRS-R) con una alta correspondencia con el estadio clínico real, lo que lo hace útil para análisis retrospectivos. El sistema de estadificación clínica de King ha sido validado por confirmación en varias poblaciones y por correlación con biomarcadores, y se ha utilizado para evaluar el momento de los cambios cognitivos en la ELA.

Menciona este autor que se plantearon varios métodos de estadificación, el más común y utilizado es el sistema de King, lo cual se deriva de observaciones clínicas.

Este menciona 5 etapas, siendo la número 1 la más temprana, donde se muestra un beneficio con el uso del riluzol porque podría extender esta fase de la enfermedad; la etapa 5 corresponde a la muerte.

El uso del riluzol en todas las etapas, excepto en la 5, podría ser beneficioso porque actúa sobre diversos mecanismos, por ejemplo en ciertas vías excitotóxicas, en la función mitocondrial,

metabolismo de las grasas e incluso menciona el artículo que en la fuerza del diafragma, esto es completamente beneficioso y crucial para pacientes con su capacidad vital reducida.

Clínicamente se presenta como una combinación de síntomas y signos derivados de la destrucción progresiva de las neuronas motoras superiores (corteza cerebral) e inferiores (tronco del encéfalo y médula espinal). En un principio se creía que era una enfermedad pura de la motoneurona, pero actualmente se reconoce que existe degeneración neuronal en otras regiones de la corteza cerebral, lo cual puede complicar el espectro clínico. (Del Olmo, 2018, p. 1).

La forma clásica de esta patología se caracteriza por una combinación de manifestaciones clínicas de lesión neuronal motora superior e inferior con signos de alteración respiratoria y bulbar, generando una clínica bastante variable, lo cual dificulta un adecuado diagnóstico en un inicio.

Los síntomas y signos típicos son debilidad, hiperreflexia y espasticidad en relación a la degeneración de las neuronas motoras superiores, y amiotrofia y fasciculaciones, reflejo de la afectación de las neuronas motoras inferiores y la subsecuente denervación muscular. Cualquier grupo muscular puede verse afectado y la enfermedad va extendiéndose progresivamente de unas regiones a otras siguiendo un patrón relativamente predecible. En función de la localización, la extensión y la velocidad de destrucción de las neuronas se distinguen distintas formas de presentación. La más frecuente, en el 80% de los casos, es la debilidad asimétrica de los miembros, que afecta fundamentalmente a manos (dificultando la manipulación de objetos cotidianos como botones, monedas, etc.) y pies (inicialmente la dorsiflexión y, progresivamente, dificultad para levantarse, subir escaleras, etc.). (Del Olmo, 2018, p. 1).

En este artículo se destacan síntomas y signos típicos como la debilidad, hiperreflexia y la espasticidad, se menciona que cualquier grupo muscular puede verse afectado gradualmente, perturbando principalmente los miembros, cual se ve manifestado mediante una debilidad asimétrica de predilección en manos, impidiendo realizar quehaceres básicos y un pequeño porcentaje presenta síntomas de afectación bulbar, manifestándose con disartria y disfagia.

Aunque la mayoría de los pacientes con ELA no presentan demencia (predominantemente frontotemporal en caso de existir) en casi la mitad de los pacientes puede detectarse cierto deterioro cognitivo. La labilidad emocional es muy frecuente en la forma bulbar. A medida que la enfermedad progresa pueden aparecer también signos de afectación del sistema nervioso autónomo: retraso del vaciamiento gástrico, problemas de micción, estreñimiento, hiperhidrosis, etc. (Del Olmo, 2018, p. 2).

Se demuestra que la clínica del paciente con ELA es muy diversa, es difícil encasillar esta patología con un inicio típico o característico, ya que se puede evidenciar que los síntomas y signos van de la mano con el inicio del área afectada, esta característica permite que esto se le pueda atribuir a cualquier otra enfermedad que comparta similitud con la ELA.

La manifestación clínica más común es la pérdida de fuerza, que con frecuencia es progresiva. La debilidad conlleva problemas ortopédicos secundarios, como rigidez o deformidades articulares, otros síntomas frecuentes en la esfera motora son la fatiga, las contracturas o la dificultad para la relajación muscular. Las principales manifestaciones no motoras son la alteración de la sensibilidad, el dolor y la disautonomía. (Camacho, 2018, p. 3).

Una gran dificultad que presenta esta patología es la variabilidad clínica, fácilmente confundible con otras patologías por compartir datos clínicos, lo cual dificulta un diagnóstico y tratamiento efectivos.

Con la evolución de la enfermedad, es frecuente la aparición de problemas respiratorios y/o cardíacos, que constituyen la principal causa de mortalidad, y deglutorios, que condicionan la necesidad de gastrostomía. Son, por tanto, trastornos que requieren un manejo multidisciplinario en el que intervienen diferentes especialistas de forma coordinada. (Camacho, 2018, p. 3).

Es importante y vital la sospecha temprana de la patología, para evitar el avance precipitado, lograr un abordaje multidisciplinario es vital para un tratamiento adecuado, para así evitar complicaciones que conllevan a la muerte, la insuficiencia respiratoria constituye la causa más

frecuente de muerte, lo importante de esto es que en pocos casos se presenta como síntoma inicial de la enfermedad.

La ELA, como enfermedad neurológica degenerativa, tiene un importante impacto sobre el estado nutricional. En función de la definición de malnutrición utilizada, su prevalencia varía entre el 16 y el 55%. Por otro lado, la malnutrición en sí misma afecta negativamente a la fuerza muscular y la inmunidad, deteriorando el curso evolutivo de la enfermedad. La malnutrición es uno de los factores predictores independientes de la calidad de vida y de la supervivencia de los pacientes afectados por ELA. (Del Olmo, 2018, p. 2).

Es importante mantener al paciente sin complicaciones concomitantes, para evitar un cuadro clínico con mayores dificultades, pese a las que ya su enfermedad presenta.

Son muchos los factores implicados en la patogenia de la malnutrición tanto en relación con la disminución de la ingesta (disfagia, hiporexia, sialorrea, depresión, etc.) o como consecuencia del incremento del gasto energético. Según algunos estudios la ingesta calórica es inferior a la necesaria en más del 70% de los pacientes. Todas las sociedades científicas y documentos de consenso coinciden en que la valoración nutricional de los pacientes con ELA debe ser precoz y periódica, y no solo por la elevada prevalencia de malnutrición de este tipo de pacientes, sino por el hecho de que la desnutrición es un factor predictor de mortalidad. (Del Olmo, 2018, p. 2).

En este caso, un tratamiento nutricional adecuado tiene como principal objetivo evitar la aparición de la desnutrición y el incremento del riesgo de muerte que la acompaña, es un factor importante para un aceleramiento del agravamiento del paciente, es vital mantener al paciente con una alimentación balanceada y así prevenir complicaciones concomitantes.

A medida que la enfermedad progresa pueden aparecer también signos de afectación del sistema nervioso autónomo: retraso del vaciamiento gástrico, problemas de micción, estreñimiento, hiperhidrosis, etc. La forma y velocidad de progresión son variables entre individuos, empeorando progresivamente hasta la muerte, sin “brotes” ni remisiones. (Del Olmo, 2018, p. 2).

Debido a que el diagnóstico de esta enfermedad es meramente clínico, es de suma importancia no entecerlo para evitar complicaciones más graves, en este estudio se recalca que, por el momento, no se ha podido demostrar que el soporte nutricional mejore el pronóstico de los pacientes con ELA, aun así, es fundamental evitar complicaciones con un correcto estado de nutrición e hidratación.

La estimación de pacientes con ELA en España es de 3 casos nuevos de ELA al día, presentando en este momento ELA en España más de 3.000 personas. Dado que el pico de incidencia es algo menor que en las otras enfermedades neurodegenerativas, esto se traduce en que más del 50% de los casos afecta a personas en edad laboral, plenamente productivas. (Camacho, 2018, p. 4).

Se menciona la enfermedad lateral amiotrófica como la enfermedad neurodegenerativa en tercer lugar respecto a la incidencia, existen múltiples publicaciones sobre las características epidemiológicas de la ELA que orientan a una población mediana que se considera por su edad funcional, lo cual da un carácter socioeconómico importante, por el cual se debe invertir para evitar que estos pacientes se vuelvan dependientes. El factor en contra acerca de la baja prevalencia se traduce en un gran desconocimiento por parte médica y poblacional, el cual recae en el mismo problema atribuible a la demora del diagnóstico, ante la falta de sospecha.

En una enfermedad devastadora como la ELA, acortar el tiempo hasta el diagnóstico puede repercutir positivamente sobre el paciente en tanto que reduce la incertidumbre y la ansiedad de pacientes y familiares durante el proceso diagnóstico, limita el número de pruebas e intervenciones innecesarias, permite un inicio precoz del tratamiento con riluzol (cuando este es probablemente más eficaz), favorece una mejor planificación futura y facilita la inclusión en ensayos clínicos en fases más iniciales de la enfermedad. (Vázquez-Costa, 2018, p. 2).

La importancia de un diagnóstico a tiempo y oportuno beneficia en todo sentido a esta patología, entecer la evolución siempre será un factor importante, el cual muestra beneficios para el paciente. Hay que tener en cuenta que los errores al hacer el diagnóstico están limitados en gran medida por el inicio incierto, silencioso y heterogéneo que oriente a pensar en esta patología.

“Todos los pacientes, durante el transcurso de su enfermedad, acaban presentando signos piramidales, condición indispensable para el diagnóstico de ELA. Sin embargo, con el tiempo, algunos signos que inicialmente están presentes pueden desaparecer (Álvarez, 2018, p. 3)”.

Lo anterior sigue orientando a un diagnóstico tardío y mal manejo de la patología sin mostrar beneficios al paciente, sus síntomas son atribuidos fácilmente a otras condiciones porque la ELA puede simular un abanico heterogéneo de enfermedades, y, ante ojos inexpertos, esto lleva diagnósticos erróneos.

La afectación combinada de la vía piramidal y de la segunda motoneurona es el rasgo patológico característico de la esclerosis lateral amiotrófica, para el diagnóstico se ha establecido que se precisa de la evidencia de afectación de la segunda motoneurona, ya sea clínicamente o mediante un estudio neurofisiológico mientras que la demostración de la alteración de la vía piramidal se basa tan solo en el juicio clínico. (Álvarez, 2018, p. 2).

Los signos manifestados por la afectación de la vía piramidal podrían variar conforme la evolución de la patología, clínicamente es compleja la relación entre la aparición de síntomas y el avance de la enfermedad, es algo que no esté arraigado a una misma presentación clínica.

La compleja relación entre la degeneración del sistema piramidal, la motoneurona inferior y demás vías, tanto del sistema nervioso central como del periférico, es la responsable de que, en ocasiones, los distintos signos piramidales se presenten en diferente frecuencia y puedan variar con la propia evolución de la enfermedad. Si bien, en la mayoría de los pacientes, los signos piramidales no se modificaban con el tiempo, la existencia de un patrón de exaltación de los signos piramidales y otro de desaparición indica que no parece existir una relación directa entre la afectación de la primera y la segunda motoneurona. (Álvarez, 2018, p. 4).

El diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica se fundamenta básicamente en una disfunción de la motoneurona y una afectación de la vía piramidal que deben estar presentes para poder diagnosticar la patología, al inicio la clínica puede ser muy sugestiva, lo cual indica la alta sospecha de la enfermedad y por ende el diagnóstico, pero esta misma fluctúa con el paso y avance de la enfermedad, no todos los pacientes son diagnosticados al comienzo y no siempre van a

presentar los síntomas característicos, de ahí la importancia de la alta sospecha a pesar de no tener la clínica sugestiva.

Se debe hacer hincapié en cuanto a la investigación de la enfermedad, se cuenta con información aún carente de certeza en cuanto a la valoración de estos pacientes y su desarrollo etiopatogénico, que a su misma vez contradice respecto a su etiología.

It is believed that the combination of different mechanisms may be involved in motor neuron injury, including oxidative stress, glutamate excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, apoptosis, protein aggregation and genetic mutations. In addition, zinc plays a key role in all these mechanisms associated with ALS pathogenesis. Besides its antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, zinc is essential for the central nervous system, since it is involved in neurogenesis, synaptogenesis, neuronal growth and neurotransmission. The majority of ALS patients do not achieve a satisfactory dietary intake, due to the presence of factors such as dysphagia, inappetence, depression and socioeconomic limitations. This chronic negative balance between nutrient intake and requirements leads to a high prevalence of malnutrition and worse prognosis. (Lopes da Silva, 2017, p. 2).

Trad.: Se cree que la combinación de diferentes mecanismos puede estar implicada en la lesión de las neuronas motoras, incluido el estrés oxidativo, la excitotoxicidad del glutamato, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación, la apoptosis, la agregación de proteínas y las mutaciones genéticas. Además, el zinc juega un papel clave en todos estos mecanismos asociados con la patogénesis de la ELA. Además de sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, el zinc es fundamental para el sistema nervioso central, ya que participa en la neurogénesis, sinaptogénesis, crecimiento neuronal y neurotransmisión. La mayoría de los pacientes con ELA no logran una ingesta dietética satisfactoria, debido a la presencia de factores como disfagia, inapetencia, depresión y limitaciones socioeconómicas. Este balance negativo crónico entre la ingesta y las necesidades de nutrientes conduce a una alta prevalencia de desnutrición y un peor pronóstico.

Este estudio menciona una íntima relación entre la dieta y la progresión de la enfermedad, se estudian pacientes con esclerosis lateral amiotrófica que presentan una dieta deficiente de zinc, lo

cual podría resultar en un mal pronóstico y podría orientar a un posible factor de riesgo, por ello, cuando es detectado, se debe intervenir para corregir la deficiencia, se menciona que es una condición inherente de la patología y común, como ya antes se mencionó estos pacientes pueden sufrir de disfagia, disartria debido a sus afectaciones bulbares, lo que contribuye a un mal progreso y posibles complicaciones en caso de no realizar intervención adecuada y no llevar un trabajo multidisciplinario.

The majority of ALS patients do not achieve a satisfactory dietary intake, due to the presence of factors such as dysphagia, inappetence, depression and socioeconomic limitations. This chronic negative balance between nutrient intake and requirements leads to a high prevalence of malnutrition and worse prognosis. Thus, considering the importance of zinc in ALS and the scarcity of studies on this issue. (Lopes da Silva, 2017, p. 2).

Trad.: La mayoría de los pacientes con ELA no logran una ingesta dietética satisfactoria, debido a la presencia de factores como disfagia, inapetencia, depresión y limitaciones socioeconómicas. Este balance negativo crónico entre la ingesta y las necesidades de nutrientes conduce a una alta prevalencia de desnutrición y un peor pronóstico. Así, considerando la importancia del zinc en la ELA y la escasez de estudios sobre este tema.

Unos de los principales objetivos es evitar la desnutrición y toda afectación concomitante que podría empeorar el estado del paciente, en los pacientes con ELA se menciona que la incidencia de una mala nutrición es muy común y va de la mano con un aumento en el riesgo de muerte.

Negative energy balance in ALS contributes to degeneration of motor neurons and micronutrient deficiency. The high rate of difficulty in swallowing and the low rate of enteral feeding found in our study may have contributed to the patients' poor dietary intake. Thereby, gastrostomy may be used to correct insufficient oral intake and has been associated with maintaining weight and improving survival. (Lopes da Silva, 2017, p. 4).

Trad.: El balance energético negativo en la ELA contribuye a la degeneración de las neuronas motoras y la deficiencia de micronutrientes. La alta tasa de dificultad para tragar y la baja tasa de alimentación enteral encontradas en nuestro estudio pueden haber contribuido a la mala ingesta

dietética de los pacientes. Por lo tanto, la gastrostomía se puede utilizar para corregir la ingesta oral insuficiente y se ha asociado con el mantenimiento del peso y la mejora de la supervivencia.

Los pacientes con ELA desarrollan gradualmente atrofia muscular, debilidad muscular, sialorrea, disfagia, etc.; todo aquello que se atribuye a los problemas bulbares, lo cual hace vulnerables a los pacientes por una ingesta energética insuficiente.

It is estimated that malnutrition in patients with ALS increases the relative risk of death 7.7 fold and that for every 5% weight loss, the risk of death rises by 30%. Furthermore, low zinc intake may influence the pathogenic mechanisms in ALS. (Lopes da Silva, 2017, p. 4).

Trad.: Se estima que la desnutrición en pacientes con ELA aumenta 7,7 veces el riesgo relativo de muerte y que por cada 5% de pérdida de peso, el riesgo de muerte aumenta en un 30%. Además, la baja ingesta de zinc puede influir en los mecanismos patogénicos de la ELA.

Este consumo deficiente en cuanto a calidad y cantidad nutricional de la dieta en los pacientes, lleva a la pérdida de peso, desnutrición y por ende un mal pronóstico; esto se podría tomar como un factor de riesgo para una mala evolución y aceleramiento de la enfermedad.

As ALS is a clinical disease with a heterogeneous phenotypic manifestation and clinical course, diagnostic and prognostic biomarkers are urgently required for stratification. Levels of neurofilament light polypeptide and phosphorylated neurofilament heavy polypeptide in the cerebrospinal fluid (CSF) can differentiate patients with ALS from those with mimics, including cervical myelopathy, multifocal motor neuropathy and inclusion body myositis, with moderate sensitivity and specificity, and levels are correlated with disease progression. However, CSF neurofilament levels are not integrated into standard clinical practice. Levels of neurofilament light polypeptide in serum are sensitive and specific for identifying patients with ALS from healthy individuals, but data on whether they can differentiate individuals with ALS from those with mimics are not available. (Hardiman, 2017, p. 10).

Trad.: Dado que la ELA es una enfermedad clínica con una manifestación fenotípica y un curso clínico heterogéneos, se requieren con urgencia biomarcadores de diagnóstico y pronóstico

para la estratificación. Los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento y polipéptido pesado de neurofilamento fosforilado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden diferenciar a los pacientes con ELA de aquellos con imitadores, incluida la mielopatía cervical, la neuropatía motora multifocal y la miositis por cuerpos de inclusión, con una sensibilidad y especificidad moderadas, y los niveles se correlacionan con enfermedad progresiva. Sin embargo, los niveles de neurofilamento en LCR no están integrados en la práctica clínica estándar. Los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento en suero son sensibles y específicos para identificar pacientes con ELA de individuos sanos, pero no se dispone de datos sobre si pueden diferenciar a los individuos con ELA de aquellos con imitadores.

Los biomarcadores en esta patología son de suma importancia, con el objetivo de mejorar la temprana detección de la patología, logrando así un diagnóstico oportuno, lamentablemente en esta afección no son usados para indicar la presencia o el comienzo de ciertos trastornos, no son útiles para guiar o ayudar para hacer el diagnóstico más exacto y mejorar así su tratamiento, una vez más la carencia de investigación y obtención de datos certeros son poco fiables, el estudio de este marcador que indica los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento y polipéptido pesado de neurofilamento fosforilado en el líquido cefalorraquídeo no son biomarcadores confiables de la disfunción de la neurona motora superior o del deterioro cognitivo en pacientes con ELA, además de no poder recalcar los pacientes que ya presentan la ELA con otras patologías sugestivas, no sirve para hacer diagnóstico diferencial, solo para detectar pacientes sanos y enfermos.

No definitive test for the diagnosis of ALS is available, and diagnosis is a process of clinical investigation to exclude other possible causes of the presenting symptoms and requires evidence of disease progression. However, the growing understanding of the extra-motor features of ALS, the presence of phenotypic overlap with other neurodegenerative diseases and the identification of genetic and pathological subtypes of ALS can confound accurate and timely diagnosis. (Hardiman, 2017, p. 9).

Trad.: No se dispone de una prueba definitiva para el diagnóstico de ELA, y el diagnóstico es un proceso de investigación clínica para excluir otras posibles causas de los síntomas de presentación y requiere evidencia de progresión de la enfermedad. Sin embargo, la comprensión cada vez mayor de las características extra motoras de la ELA, la presencia de superposición

fenotípica con otras enfermedades neurodegenerativas y la identificación de subtipos genéticos y patológicos de ELA pueden confundir el diagnóstico preciso y oportuno.

No existe una sola prueba diagnóstica para la ELA, se realiza mediante la sospecha principalmente ante los síntomas variados y acordes a las características de la patología que ayuden a establecer diagnósticos diferenciales para descartar otras enfermedades que imitan a la ELA mediante un buen examen físico e historia clínica apropiada.

The management of ALS is best achieved by a multidisciplinary approach to care, comprising neurologists, psychologists, nutritionists, pulmonologists, physical therapists, speech therapists and specialized nurses. Multidisciplinary care prolongs survival, reduces the number of hospital admissions, shortens hospital stays and increases quality of life (QOL) of patients with ALS. This finding is likely related to the optimization of pharmacological and non-pharmacological interventions and improved adherence to treatment guidelines. (Hardiman, 2017, p. 11).

Trad.: El manejo de la ELA se logra mejor mediante un enfoque multidisciplinario de la atención, que comprende neurólogos, psicólogos, nutricionistas, neumólogos, fisioterapeutas, logopedas y enfermeras especializadas. La atención multidisciplinaria prolonga la supervivencia, reduce el número de ingresos hospitalarios, acorta las estancias hospitalarias y aumenta la calidad de vida (CV) de los pacientes con ALS. Este hallazgo probablemente esté relacionado con la optimización de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y la mejor adherencia a las pautas de tratamiento.

Al no existir tratamiento definitivo, y saber que es una patología con mal pronóstico, el objetivo principal es evitar las complicaciones, tratar los síntomas que presenta el paciente mediante medidas farmacológicas y no farmacológicas, con el fin de prolongar lo más que se pueda la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante los cuidados necesarios, siempre de la mano con un equipo multidisciplinario.

Cuadro de antecedentes

Tabla 1. *Antecedentes*

Document o de consulta	Título	Autor(es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de origen de la publicación	
1	Up to Date	Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis	Nicholas J Maragakis, MD Néstor Galvez-Jiménez	2021	Valoración epidemiológica y	Valoración de los factores de riesgo sobre la incidencia y de relevancia en la enfermedad	USA
2	Pub Med	Clinical Course of Amyotrophic Lateral Sclerosis according to Initial Symptoms: An Analysis of 500 Cases	Jang Woo Lee, Seong Woong Kang, Won Ah Choi	2021	Valoración diagnóstica	Valoración de un estudio acerca de los distintos datos clínicos para una mayor orientación diagnóstica	Korea
3	Pub Med	In vitro and in vivo models of amyotrophic lateral sclerosis: an updated overview	Auderlan M Gois, Deise M F Mendonça, Marco Aurelio M Freire, Jose R Santos	2020	Valoración genética y epidemiológica	Valoración de la relación genética y epidemiológica para un posible diagnóstico precoz	USA
4	Pub Med	Environmental and Occupational Risk Factors of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study	Tommaso Filippini, Marina Tesaro, Maria Fiore, Carlotta Malagoli, Michela Consonni, Federica Violi, Laura Iacuzio, Elisa Arcolin, Gea Oliveri Conti, Antonio Cristaldi, Pietro Zuccarello, Elisabetta Zucchi, Letizia Mazzini, Fabrizio Pisano, Ileana Gagliardi, Francesco Patti, Jessica Mandrioli, Margherita Ferrante, Marco Vinceti	2020	Valoración factores de riesgo	Valoración de diversas características que orientan a determinar la patología	USA

5	Pub Med	Study of Occupational Chromium, Iron, and Nickel Exposure and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Denmark	Aisha S. Dickerson, Johnni Hansen, Ole Gredal and Marc G. Weisskopf	2020	Valoración de factores de riesgo	Valorar posibles elementos específicos que podrían determinar posible origen de la patogénesis	USA
6	Science Direct Neurología	¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica	J. Riancho, I. Gonzalo, M. Ruiz-Soto, J. Berciano	2019	Valoración patogénica	Valoración sobre procesos celulares	España
7	Science Direct Radiología	Neuroimagen y ensayos clínicos con células madre en la esclerosis lateral amiotrófica: perspectivas de presente y futuro	J.M. García Santos, M. García Martínez-Lozano, C. Vázquez Olmos, M. Blanquer	2019	Valoración de neuroimagen	Valoración de clínica y evolución de la enfermedad con posible alternativa diagnóstica	España
8	Scopus	Esclerosis lateral amiotrófica: La evaluación de la insuficiencia muscular inspiratoria	Juana Martínez-Llorens y Ana Balañá Corberó	2019	Valoración clínica	Valoración de un síntoma específico que ayuda en la evolución de la enfermedad	España
9	Pub Med	Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data	Fang, T., Al Khleifat, A., Meurgey, J. H., Jones, A., Leigh, P. N., Bensimon, G., & Al-Chalabi, A.	2018	Valoración del tratamiento	Valoración del tratamiento farmacológico sobre la enfermedad, en sus distintos estadios	London

		from a dose-ranging study					
1 0	Scielo	Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica: resumen de recomendaciones	M ^a Dolores del Olmo García, Nuria Virgili Casas, Ana Cantón Blanco, Francisca Margarita Lozano Fuster, Carmina Wandenberghe, Victoria Avilés, Rosana Ashbaugh Enguídanos, Isabel Ferrero López, Juan Bautista Molina Soria , Juan Carlos Montejo González, Irene Bretón Lesmes, Julia Álvarez Hernández, José Manuel Moreno Villares	2018	Valoración nutricional	Importante relación con una valoración integral	España
1 1	Science Direct Neurología	Informe de la Fundación Española del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neuromusculares	A. Camacho, J. Esteban, C. Paradas	2018	Valoración epidemiológica	Importancia en la incidencia de la patología	España
1 2	Science Direct Neurología	Análisis del trayecto y retraso diagnóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en la	J.F. Vázquez-Costa, M. Martínez-Molina, M. Fernández-Polo, V. Fornés-Ferrer, M. Frasquet-Carreraa y T. Sevilla-Mantecóna	2018	Valoración diagnóstica	Importancia de un diagnóstico precoz y oportuno	España

		Comunidad Valenciana					
1	Science Direct Neurología	Relevancia del síndrome piramidal en la esclerosis lateral amiotrófica	N. Álvarez, L. Díez, C. Avellaneda, M. Serra, M. Á. Rubio	2018	Valoración clínica	Valoración de los síntomas presentes en su gran mayoría	España
1	Zlibrary articles	Amyotrophic lateral sclerosis	Orla Hardiman, Ammar Al-Chalabi, Adriano Chio, Emma M. Corr, Giancarlo Logroscino, Wim Robberecht, Pamela J. Shaw, Zachary Simmons and Leonard H. van den Berg	2017	Valoración genética	Valoración de factores de riesgo	Irlanda
1	Scielo	Ingesta dietética y estado de zinc en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica	Heloisa Fernanda Lopes da Silva, Acsa Nara de Araújo Brito, Erika Paula Silva de Freitas, Mário Emílio Teixeira Dourado Júnior, Karine Cavalcanti Maurício de Sena-Evangelista and Lúcia Leite-Lais	2017	Valoración nutricional	Valoración de un aporte a la dieta de los pacientes con ELA	Brasil
1	Science Direct, Formación Médica Continuada en Atención Primaria,	¿Qué sabemos de la esclerosis lateral amiotrófica?	Silvia Alcalde Muñoz, y Elena Pejenaute Labari	2017	Valoración histórica	Valoración sobre el inicio de la enfermedad y su relevancia actualmente	España
1	Binass Revista médica de costa rica y	Esclerosis lateral amiotrófica	Melissa Fallas Sanabria	2010	Datos diagnósticos	Datos que ayudan para un buen manejo y tratamiento adecuado de la enfermedad	Costa Rica

Centroamérica						
1	Elsevier	Esclerosis lateral	M.J. Fernández-	2010	Valoración	Conocer el origen de
8		amiotrófica: un	Leronesa, A. de la		históricos	la patología
		diagnóstico incierto	Fuente-Rodríguez			
1	Binass	Incidencia de	Pilar Rodríguez-	2006	Valoración	Valoración sobre las
9		esclerosis lateral	Paniagua, Isaías Salas-		del	posibles alternativas
		amiotrófica	Herrera, Mayra Cartín-		tratamiento	de tratamiento
			Brenes			

Nota: Elaboración propia, 2022.

Proyecciones

Las proyecciones del trabajo se dirigen a investigar adecuadamente los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas para encontrar una orientación adecuada sobre la evolución de la patología. En este estudio se pretende:

- Evidenciar que existen factores de riesgo que ayuden un diagnóstico preferiblemente al inicio de la enfermedad.
- Profundizar sobre su etiología y patogenia para esclarecer la enfermedad como tal y lograr mayor entendimiento.
- Se pretende orientar para un tratamiento de predilección adecuado, según la sintomatología para cada paciente.

Esta investigación procura incluir información científica actualizada para brindar una herramienta que ayude y permita conocer cuál es la incidencia de ELA y describir las características de los pacientes diagnosticados

- Ofrecer un aporte a otras disciplinas para lograr un abordaje integral del padecimiento, crear una mayor noción sobre las implicaciones y repercusiones, brindar información para los trabajadores en el área de salud y a la sociedad sobre la patología, su incidencia, evolución y características.
- Generar teoría en torno a la enfermedad de ELA para fomentar la investigación y enriquecer el conocimiento de la enfermedad, principalmente en Costa Rica, demostrar si existen investigaciones nacionales o internacionales sobre el impacto de la patología, poder obtener más información sobre el tema.

La meta personal del desarrollo de la tesis es:

- Mediante la revisión bibliográfica basada en estudios realizados en otros países, se intenta incentivar y generar conciencia de otras personas interesadas en el tema, para que puedan contar con un material bibliográfico de apoyo para ayudar a estos pacientes y así mejorar su calidad de vida.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos

Incidence rates for ALS in Europe and North America range between 1.5 and 2.7 per 100,000 person-years, while prevalence rates range between 2.7 and 7.4 per 100,000 person-years. In the United States, rates of ALS are higher among White individuals compared with those from other racial/ethnic groups. Similarly, a systematic review of global epidemiologic data concluded that the incidence of ALS may be higher among White individuals than in other populations. However, firm conclusions were precluded by the methodologic variation among studies. The male-to-female ratio is approximately 1.3 to 1.5 for sporadic ALS, although the ratio becomes closer to unity in the age group over 70 years. The incidence of ALS increases with each decade, especially after age 40 years, and it peaks at age 74, decreasing thereafter. (Maragakis, 2021, p. 2).

Trad.: El rango de tasas de incidencia de ELA en Europa y América del Norte es entre 1,5 y 2,7 por 100.000 años-persona, mientras que las tasas de prevalencia oscilan entre 2,7 y 7,4 por 100.000 años-persona. En los Estados Unidos, las tasas de ELA son más altas entre los individuos blancos en comparación con los de otros grupos raciales/étnicos. De manera similar, una revisión sistemática de datos epidemiológicos globales concluyó que la incidencia de ELA puede ser mayor entre individuos blancos que en otras poblaciones. Sin embargo, la variación metodológica entre los estudios impidió sacar conclusiones firmes. La relación hombre-mujer es de aproximadamente 1,3 a 1,5 para la ELA esporádica, aunque la relación se acerca a la unidad en el grupo de edad de más de 70 años. La incidencia de ELA aumenta con cada década, especialmente después de los 40 años, y alcanza su punto máximo a los 74 años, y luego disminuye.

Como menciona el artículo, la tasa de incidencia y prevalencia es mayor en el continente americano, específicamente en el norte y nos orienta a un predominio mayor en población de raza blanca, haciendo mención de la alta probabilidad de padecer la enfermedad conforme avanzan los años luego de la cuarta década de vida, siendo la ELA esporádica mayor en incidencia en el género femenino.

The only established risk factors for ALS are age and family history. Accumulating evidence suggests that cigarette smoking is also a risk factor for ALS. There are weaker or conflicting data for other putative risk factors, a list that includes military service, agricultural work, factory work, heavy manual labor, exposure to pesticides, exposure to welding or soldering, exposure to heavy metal, work in the plastics industry, repetitive muscle use, athleticism, playing professional soccer, trauma, electrical shock, low-frequency magnetic fields, early-onset alopecia, decreased premonitory body fat, and a diagnosis of polymyositis. (Maragakis, 2021, p. 2).

Trad.: Los únicos factores de riesgo establecidos para la ELA son la edad y los antecedentes familiares. La evidencia acumulada sugiere que fumar cigarrillos también es un factor de riesgo de ELA. Hay datos más débiles o contradictorios para otros factores de riesgo putativos, una lista que incluye servicio militar, trabajo agrícola, trabajo de fábrica, trabajo manual pesado, exposición a pesticidas, exposición a soldadura o soldar, exposición a metales pesados, trabajo en la industria del plástico, uso muscular repetitivo, atletismo, fútbol profesional, traumatismos, descargas eléctricas, campos magnéticos de baja frecuencia, alopecia de inicio temprano, disminución de la grasa corporal premórbida y diagnóstico de polimiositis.

Según Maragakis, los factores de riesgo están basados en características claras como la edad y algún antecedente familiar, hablando especialmente de la ELA esporádica existen las variaciones en genéticas específicas, pero a su misma vez, mencionan en este artículo que el papel de la exposición ambiental es un factor importante, aunque poco certero.

Paradoxically, other data suggest that mortality from ALS is increased among people with higher socioeconomic occupations (eg, education, computers and mathematics, law, and architecture and engineering) where exposure to toxins is unlikely, while ALS mortality is decreased among people with lower socioeconomic occupations (eg, mining and drilling, construction, farming, fishing, and forestry) where exposure to toxins is more likely. Some studies suggest potential links between alterations of the gut microbiome and ALS that could provide opportunities for therapeutic intervention. Despite reports of exposure to mercury, lead, and aluminum in ALS cases, the role of heavy metal exposure in the

etiology of ALS remains controversial. No convincing case of lead toxicity mimicking ALS has been reported in several decades. The possible role of environmental exposure as an ALS trigger is supported by the finding that the incidence of ALS in young United States Gulf War veterans is approximately twofold higher than expected. The risk ratio for developing ALS was statistically significant in Army and Air Force veterans, while a trend toward increased risk for veterans of the Reserves, National Guard, Marines, and Navy did not reach statistical significance, possibly because of the relatively small number of subjects in those branches. Despite the higher incidence among Gulf War veterans, no common link was identified among potential exposures or activities in veterans who developed ALS. Because ALS is a relatively rare disease, the strength of these findings is reduced by the small number of cases and potential methodologic flaws. (Maragakis, 2021, p. 3).

Trad.: “Paradójicamente, otros datos sugieren que la mortalidad por ELA aumenta entre las personas con ocupaciones socioeconómicas más altas (por ejemplo, educación, computación y matemáticas, derecho y arquitectura e ingeniería), donde la exposición a toxinas es poco probable, mientras que la mortalidad por ELA disminuye entre las personas con niveles socioeconómicos más bajos (por ejemplo, minería y perforación, construcción, agricultura, pesca y silvicultura), donde la exposición a toxinas es más probable. Algunos estudios sugieren posibles vínculos entre las alteraciones del microbioma intestinal y la ELA que podrían brindar oportunidades para la intervención terapéutica. A pesar de los informes de exposición a mercurio, plomo y aluminio en casos de ELA, el papel de la exposición a metales pesados en la etiología de la ELA sigue siendo controvertido. En varias décadas no se ha informado ningún caso convincente de toxicidad por plomo que imite la ELA. El posible papel de la exposición ambiental como desencadenante de la ELA está respaldado por el hallazgo de que la incidencia de la ELA en los jóvenes veteranos de la Guerra del Golfo de los Estados Unidos es aproximadamente dos veces mayor que lo esperado. La proporción de riesgo para desarrollar ELA fue estadísticamente significativa en los veteranos del Ejército y la Fuerza Aérea, mientras que la tendencia hacia un mayor riesgo para los veteranos de las Reservas, la Guardia Nacional, la Infantería de Marina y la Marina no alcanzó significación estadística, posiblemente debido a la cantidad relativamente pequeña de sujetos en esas ramas. A pesar de la mayor incidencia entre los veteranos de la Guerra del Golfo, no se identificó ningún

vínculo común entre las posibles exposiciones o actividades en los veteranos que desarrollaron ELA. Debido a que la ELA es una enfermedad relativamente rara, la fuerza de estos hallazgos se ve reducida por el pequeño número de casos y los posibles defectos metodológicos.

Descifrar los posibles factores de riesgo y una población más susceptible de padecer dicha enfermedad continúa siendo un completo reto para la comunidad médica, actualmente se ha estudiado diversos factores los cuales plantean una posible orientación con la finalidad de llegar a un diagnóstico precoz y a tiempo para evitar la progresión, sin embargo esto se ve entorpecido por los diversos resultados, mencionando la genética y los diversos factores ambientales como posibles precipitantes y gatillos de la enfermedad que impiden poder asegurar una etiopatogenia, esto continúa sin aclararse completamente como se logra leer en dicha investigación.

High prevalence clusters of ALS are found in three regions of the western Pacific including Guam, West New Guinea, and the Kii Peninsula in Japan. The first cluster described was found in the indigenous people of Guam. The frequent association of ALS with parkinsonism and Alzheimer disease in this population has led to the designation of this entity as the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex (ALS-PDC). Although intensively studied since World War II, the cause of Guamanian ALS-PDC is unknown. One hypothesis proposed that the neurotoxicity was mediated by the local dietary consumption of cycad (*Cycas circinalis*). Cycad is rich in beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA), an excitatory amino acid that has been shown to induce neuronal cell death in the rhesus monkey. Another hypothesis proposed that human consumption of the local flying fox, an animal that forages on the cycad, may have generated sufficiently high and cumulative levels of the neurotoxin to cause ALS-PDC. This hypothesis was supported by data demonstrating that the incidence of ALS-PDC on Guam fell significantly and in parallel with the loss of population of the flying fox. However, many remain unconvinced that cycad ingestion is the cause of Guamanian ALS. No single genetic defect, environmental toxin, or virus has been convincingly linked to these cases. (Maragakis, 2021, p. 5).

Trad.: Los grupos de alta prevalencia de ELA se encuentran en tres regiones del Pacífico occidental, incluidas Guam, Nueva Guinea occidental y la península de Kii en Japón. El primer

grupo descrito se encontró en los pueblos indígenas de Guam. La frecuente asociación de la ELA con el parkinsonismo y la enfermedad de Alzheimer en esta población ha llevado a la designación de esta entidad como complejo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo demencia (ELA-PDC). Aunque se ha estudiado intensamente desde la Segunda Guerra Mundial, se desconoce la causa de la ALS-PDC de Guam. Una hipótesis propuso que la neurotoxicidad estaba mediada por el consumo dietético local de cícadras (*Cycas circinalis*). Las cícadras son ricas en beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA), un aminoácido excitador que se ha demostrado que induce la muerte de las células neuronales en el mono rhesus. Otra hipótesis propuso que el consumo humano del zorro volador local, un animal que se alimenta de las cícadras, puede haber generado niveles suficientemente altos y acumulativos de la neurotoxina para causar ALS-PDC. Esta hipótesis fue respaldada por datos que demostraron que la incidencia de ALS-PDC en Guam disminuyó significativamente y en paralelo con la pérdida de población del zorro volador. Sin embargo, muchos siguen sin estar convencidos de que la ingestión de cícadras sea la causa de la ELA de Guam. Ningún defecto genético, toxina ambiental o virus se ha relacionado de manera convincente con estos casos.

La revisión en la literatura demarca tres regiones específicas con mayor prevalencia de la enfermedad, esta se relaciona con otras patologías tales como el párkinson y el alzhéimer, en dicho artículo se observa una variabilidad en su hipótesis relacionada con el consumo de cícadras, la cual no obtuvo un resultado certero, ya que no se puede comprobar a ciencia cierta una etiología.

ALS is characterized by motor neuron degeneration and death with gliosis replacing lost neurons. Cortical motor cells (pyramidal and Betz cells) disappear, leading to retrograde axonal loss and gliosis in the corticospinal tract. This gliosis results in the bilateral white matter changes sometimes seen in the brain magnetic resonance imaging (MRI) of patients with ALS. The spinal cord becomes atrophic. The ventral roots become thin, and there is a loss of large, myelinated fibers in motor nerves. (Maragakis, 2021, p. 5).

Trad.: La ELA se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras y la muerte con gliosis que reemplaza las neuronas perdidas. Las células motoras corticales (piramidales y de Betz) desaparecen, lo que conduce a una pérdida axonal retrógrada y gliosis en el tracto corticoespinal. Esta gliosis da como resultado los cambios bilaterales en la materia blanca que a veces se observan

en las imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro de pacientes con ELA. La médula espinal se vuelve atrófica. Las raíces ventrales se adelgazan y hay una pérdida de grandes fibras mielinizadas en los nervios motores.

Cuando se habla de la fisiopatología es importante mencionar que la ELA es una enfermedad caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas, lo cual ocasiona una gliosis con la finalidad de producir una proliferación de células gliales, algo similar a la fibrosis en el resto del organismo, de carácter cicatricial, esto tiene una función beneficiosa porque es una respuesta hacia el daño ocasionado, pero perjudica porque esta cicatrización daña de manera irreversible y permanente de las neuronas.

Vague initial presentations and ambiguous laboratory findings make it difficult to diagnose amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at an early stage. Although 70% of familial ALS and 10% of sporadic ALS cases are confirmed genetically, familial ALS accounts for only 5–10% of all cases of ALS, and the testable genes may vary according to laboratory settings. Therefore, ALS is often misdiagnosed as other diseases and treated inappropriately at the initial stage. Further, unnecessary treatments are likely to further delay the diagnosis of ALS. Various initial presenting symptoms of ALS are generally classified into limb- and bulbar-dominant types. Less than 5% of the patients are known to have trunk or respiratory involvement at the initial stage. However, actual clinical data on these initial presentations are currently insufficient. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 1).

Trad.: Presentaciones iniciales vagas y hallazgos de laboratorio ambiguos a menudo dificultan el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en una etapa temprana. Aunque el 70% de la ELA familiar y el 10% de los casos esporádicos de ELA se confirman genéticamente, ELA familiar representa solo el 5-10% de todos los casos de ELA, y los genes pueden variar según el entorno del laboratorio. Por lo tanto, la ELA a menudo se diagnostica erróneamente como otras enfermedades y se trata de manera inapropiada en la etapa inicial. Además, tratamientos innecesarios es probable que retrasen aún más el diagnóstico de ELA. Varios síntomas de presentación inicial de la ELA son generalmente clasificados en tipos dominantes de extremidades y bulbares. Menos de 5% de los pacientes se sabe que tienen afectación del tronco o de las vías

respiratorias en la etapa inicial. Sin embargo, los datos clínicos reales sobre estas presentaciones iniciales son actualmente insuficientes.

La esclerosis lateral amiotrófica presenta un diagnóstico entorpecido, su gran mayoría es basado en una clínica con datos inexactos que se le podrían atribuir a otra patología, lo cual retrasa el tratamiento en etapas iniciales y dificulta la confirmación de diagnóstico, en su gran mayoría es más sencillo diagnosticar la ELA familiar con el detalle que representa un porcentaje mínimo del total general de la enfermedad.

The initial presenting symptoms were classified into three types according to the major symptoms at the initial presentation: 1) limb-dominant onset, 2) bulbar-dominant onset, and 3) respiratory dominant onset. Limb-dominant symptoms included weakness and/or fatigue of the upper or lower extremities and loss of hand dexterity. Bulbar-dominant symptoms included dysphagia, dysarthria, drooling, and chewing difficulty. Symptoms of dyspnea, exertional dyspnea, and orthopnea were regarded as respiratory-dominant symptoms. We also collected data on surgical interventions received by the patients. No operations have been proven to be treatments for ALS until recently. However, some patients with ALS-related symptoms received surgical treatments prior to confirmation of ALS or after misdiagnosis. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 2).

Trad.: Los síntomas de presentación inicial se clasificaron en tres tipos según los síntomas principales en la presentación inicial: 1) inicio dominante en las extremidades, 2) inicio bulbar dominante y 3) inicio respiratorio dominante. Los síntomas dominantes en las extremidades incluyeron debilidad y/o fatiga de las extremidades superiores o inferiores y pérdida de destreza manual. Los síntomas bulbares dominantes incluyeron disfagia, disartria, babeo y dificultad para masticar. Los síntomas de disnea, disnea de esfuerzo y ortopnea se consideraron síntomas respiratorios dominantes. También recogimos datos sobre las intervenciones quirúrgicas recibidas por los pacientes. No se ha demostrado que ninguna operación sea un tratamiento para la ELA hasta hace poco. Sin embargo, algunos pacientes con síntomas relacionados con la ELA recibieron tratamientos quirúrgicos antes de la confirmación de la ELA o después de un diagnóstico erróneo.

Como se menciona en este artículo, la clínica inicial del paciente se va presentar de una manera muy variada, esto va de la mano con la afectación primaria, viéndose en las extremidades una

afectación locomotora, a nivel bulbar afecta la masticación, deglución y el habla y también hace mención a la afectación respiratoria, considerando esta la más grave; se relaciona con otras variables, las cuales pueden ser gatillos para el desarrollo de la patología, como lo es la cirugía previa, esto sin mucha evidencia científica que lo pueda respaldar.

The average age at symptom onset was 57.9 ± 11.9 years, and the mean duration from symptom onset to diagnosis of ALS was 12.7 ± 11.9 months. Of the patients, 314 (62.8%) were male. Furthermore, 335 (67.0%) patients showed limb-dominant onset, 144 (28.8%) patients had bulbar-dominant onset, and 21 (4.2%) patients had respiratory-dominant onset according to the classification of initial presentation. Overall, 43 (8.6%) patients received inappropriate surgical treatment in relation to the initial presenting symptoms after a misdiagnosis. A significant difference in onset age was not observed between male and female patients; however, the duration from symptom onset to ALS diagnosis was shorter for male patients than for female patients. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 2).

Trad.: La edad promedio al inicio de los síntomas fue $57,9 \pm 11,9$ años y la duración media desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la ELA fue de $12,7 \pm 11,9$ meses. De los pacientes, 314 (62,8%) fueron masculinos. Además, 335 (67,0%) pacientes mostraron un inicio de extremidad dominante, 144 (28,8%) pacientes tuvieron un inicio bulbar dominante, y 21 (4,2%) pacientes tuvieron un inicio respiratorio dominante según la clasificación de presentación inicial. En general, 43(8,6%) pacientes recibieron tratamiento quirúrgico inadecuado en relación con los síntomas de presentación inicial después de un diagnóstico erróneo. No se observó una diferencia significativa en la edad de inicio entre pacientes masculinos y femeninos; sin embargo, la duración desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de ELA fue más corto para los pacientes masculinos que para las pacientes femeninas.

En este estudio se demuestra una variedad de factores como la edad y el sexo, determinantes para obtener una guía diagnóstica, basados en la clínica específica de presentación, se puede mencionar una alta incidencia con los síntomas de inicio en las extremidades a diferencia de los pacientes con un origen respiratorio dominante, el cual representa un porcentaje menor. Con respecto al sexo, se determinó que los pacientes masculinos se logran diagnosticar de manera más aguda en comparación con pacientes del sexo opuesto; una vez más se demuestra que el

diagnóstico es toda una incógnita, que su tratamiento, a pesar de sus síntomas, muchas veces es erróneo, porque cuantiosas veces está basado en un diagnóstico equívoco.

The U.S. Food and Drug Administration has approved riluzole and edaravone for the treatment of ALS. Although these drugs cannot change the final outcome of ALS, they are known to slow the progress of the disease and to increase tracheostomy free survival. For better prognosis and response, medication be administered as early as possible. Therefore, an accurate diagnostic evaluation is required at an early stage of the disease during which symptoms are ambiguous and vague. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 3).

Trad.: La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. ha aprobado el riluzol y la edaravona para el tratamiento de la ELA. Aunque estas drogas no pueden cambiar el resultado final de la ELA, se sabe que retardar el progreso de la enfermedad y aumentar la supervivencia libre de traqueotomía. Para un mejor pronóstico y respuesta, la medicación debe administrarse lo antes posible. Por lo tanto, se requiere una evaluación diagnóstica precisa en una etapa temprana de la enfermedad durante la cual los síntomas son ambiguos y vagos.

Se confirma que el diagnóstico temprano de la patología con un correcto tratamiento farmacológico favorece positivamente al paciente, el gran problema es diagnosticarlo mediante síntomas y signos vagos, los cuales no permiten este objetivo y logran enmascaras con otra patología, a pesar de no contar con la remisión total de la enfermedad, se sabe mediante evidencia científica que el uso de riluzol evita las comorbilidades asociadas, siendo la dependencia de la ventilación asistida la más temida y evitada por todo el personal multidisciplinario; este fármaco ayuda aumentando la supervivencia, lo cual favorece enormemente al paciente.

“If asymmetric distal limb weakness occurs in middle age, during which ALS develops frequently, differential diagnosis for various musculoskeletal conditions, including degenerative spinal diseases, is needed. Especially, cautious evaluation including electrodiagnosis should be considered in patients presenting with painless weakness” (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 3).

Trad.: Si la debilidad asimétrica de la extremidad distal ocurre en la mediana edad, durante la cual la ELA se desarrolla con frecuencia, es necesario el diagnóstico diferencial para diversas

afecciones musculoesqueléticas, incluidas las enfermedades degenerativas de la columna. Especialmente, se debe considerar una evaluación cautelosa, incluido el electrodiagnóstico, en pacientes que presenten debilidad indolora.

Se hace mención del electrodiagnóstico, mediante potenciales provocados por estimulación sensorial (espinales y cerebrales) y el registro de potenciales de acción de un nervio-conducción nerviosa que puede aportar datos clínicos útiles para el diagnóstico de diversos padecimientos que afectan al sistema nervioso central, esto con el principal objetivo de lograr hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías que comparten una clínica similar a los inicios de la ELA, principalmente para lograr el diagnóstico oportuno y temprano de este padecimiento.

Misdiagnosis of other musculoskeletal diseases at the beginning of ALS and inappropriate surgical treatments may lead to suffering, unnecessary medical expenses, and delays in ALS diagnosis, which may prevent indispensable initial treatments and affect long-term prognosis. Because ALS is very rare, symptoms of ALS may be difficult to recognize unless the physician is familiar or experienced with neuromuscular diseases. The characteristics of limb-dominant ALS most commonly involving middle-aged people and presenting as focal asymmetric limb weakness at an initial stage can often be confused with degenerative spinal diseases. The bulbar-dominant type is known to be related to a shorter duration between onset and diagnosis, compared to the limb-dominant type. Generally, it is hard to suspect musculoskeletal disorders, including spinal diseases, which require surgical treatment, as a cause of bulbar symptoms. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 4).

Trad.: Diagnóstico erróneo de otras enfermedades musculoesqueléticas al comienzo de la ELA y los tratamientos quirúrgicos inapropiados pueden provocar sufrimiento, gastos médicos innecesarios y retrasos en el diagnóstico de ELA que pueden prevenir tratamientos iniciales indispensables y afectar pronóstico a largo plazo. Debido a que la ELA es muy rara, sus síntomas pueden ser difíciles de reconocer a menos que el médico esté familiarizado o tenga experiencia con las enfermedades neuromusculares. Las características de la ELA de extremidad dominante que involucran más comúnmente personas de mediana edad y que se presentan como un miembro asimétrico focal, la debilidad en una etapa inicial a menudo se puede confundir con enfermedades degenerativas de la columna. El tipo bulbar dominante es conocido por estar relacionado con una

duración más corta entre el inicio y el diagnóstico, en comparación con el tipo de extremidad dominante. Generalmente es difícil sospechar trastornos musculoesqueléticos, incluidas enfermedades de la columna vertebral, que requieren tratamiento quirúrgico, como causa de síntomas bulbares. En este estudio los pacientes con ELA han sido clasificados clínicamente según el inicio de los síntomas, unos con dominancia en las extremidades, los que presentan una dominancia bulbar y por último los de predominio respiratorio, destacando la aparición de la sintomatología en la extremidad más común que la bulbar, lo cual provoca un reconocimiento equivoco por parte del personal médico debido a la confusión con otras patologías que presentan afectaciones musculoesqueléticas.

If a patient complains of respiratory difficulty, generally the physician considers cardiologic or pulmonary problems first. Dyspnea is also likely to be regarded as a kind of aging process, like distal limb weakness derived from a degenerative spinal disease. Furthermore, because the onset age of the respiratory dominant type is relatively higher than that of other types, it is possible that ALS might not be considered at the initial presentation in many cases. However, the diagnosis of ALS may be accelerated during the course of various treatments and diagnostic evaluations: indeed, the disease progressed quickly in 15 of 21 (71.4%) patients who showed rapid deterioration of respiratory function requiring emergent endotracheal intubation in our study. The patients with respiratory-dominant onset were all male and had exceptionally short durations from symptom onset to diagnosis. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 4).

Trad.: Si un paciente se queja de dificultad respiratoria, generalmente el médico considera primero los problemas cardiológicos o pulmonares. También es probable que la disnea se considere como una especie de proceso de envejecimiento, como la debilidad de las extremidades distales derivada de una enfermedad degenerativa de la columna vertebral. Además, debido a que la edad de inicio del tipo dominante respiratorio es relativamente más alta que la de otros tipos, es posible que ALS no se considere en la presentación inicial en muchos casos. Sin embargo, el diagnóstico de ELA puede acelerarse durante el curso de varios tratamientos y evaluaciones diagnósticas: de hecho, la enfermedad progresó rápidamente en 15 de 21 (71,4 %) pacientes que mostraron un rápido deterioro de la función respiratoria que requirió intubación endotraqueal

emergente en nuestro estudio. Los pacientes con inicio predominantemente respiratorio eran todos hombres y tuvieron duraciones excepcionalmente cortas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

El síntoma más temido de la ELA es la afectación producida por el predominio respiratorio, este ocasiona una insuficiencia respiratoria progresiva e irreversible, la cual representa la principal causa de muerte, se sabe que este síntoma no es patognomónico de esta enfermedad, de hecho cabe recalcar que orienta a un sinfín de patologías, lo cual es difícil de encasillar para determinar cuál podría ser el inicio de la ELA.

Durante el proceso diagnóstico y los tratamientos sintomáticos, esta disnea puede progresar de forma muy aguda, en el artículo menciona una mayor incidencia en el sexo masculino, ante la presencia de este síntoma, cabe recalcar, la importancia de la sospecha ante la presencia de esta señal tan poco definitiva y concreta para dicho padecimiento. Para esto, la ventilación no invasiva es una terapéutica efectiva, en caso de no requerir una medida más agresiva.

The diagnosis was significantly faster in patients with respiratory dominant onset than patients with other types, considering the occurrence of sudden ventilatory failure and consequent emergent intubation, it is thought that earlier diagnosis is needed in these patients. Therefore, attention needs to be paid to respiratory symptoms, of which the causes are unknown. Detailed history taking and a meticulous physical examination are also required. Because medical information is deficient and the reasons for male predominance and older age of respiratory dominant onset are still unclear, epidemiological studies and further investigations are required. (Jang Woo & Seong-Woong, 2021, p. 5).

Trad. “El diagnóstico fue significativamente más rápido en pacientes con inicio respiratorio dominante que en pacientes con otros tipos, teniendo en cuenta la aparición de insuficiencia ventilatoria repentina y la consiguiente intubación de emergencia, se cree que se necesita un diagnóstico más temprano en estos pacientes. Por lo tanto, se debe prestar atención a los síntomas respiratorios, cuyas causas se desconocen. También se requiere una historia clínica detallada y un examen físico meticuloso. Debido a que la información médica es deficiente y las razones del predominio masculino y la mayor edad de aparición predominantemente respiratoria, aún no están claras, se requieren estudios epidemiológicos y más investigaciones.

Debido a la severidad de los casos en los cuales se evidenció que la disnea avanzó rápidamente a una insuficiencia respiratoria, culminando en intubación de emergencia, dichas características ayudan para pensar y orientarse en el desarrollo de la ELA, pero, aun así, es muy lamentable como no hay evidencia certera que colabore para determinar este síntoma tempranamente, de forma aguda en los pacientes de predominio respiratorio.

Se requiere mayor investigación para evitar que se llegue a la sospecha o el diagnóstico, una vez que el paciente ya está con el síntoma avanzado.

Diagnostic delay in ALS, approximately 12 months in most cases (Nzwalo *et al.*, 2014), short patient survival time and concentration of most epidemiological studies in certain regions (Europe and North America) together make it difficult to estimate the disease's global incidence and prevalence (Chiò *et al.*, 2013; Linden-Junior *et al.*, 2013). Studies in Europe and North America show that the incidence of the disease can range from 0.5 to 3.9/100,000 person-year (Chiò *et al.*, 2013; Logroscino *et al.*, 2010, 2005). In Asia, the incidence does not widely differ from Europe and North America, ranging from 0.3 to 3.3/ 100,000 person-year (Doi *et al.*, 2014). The prevalence of ALS in the three regions mentioned can range from 1.0 to 11.3/100,000 person year (Chiò *et al.*, 2013; Doi *et al.*, 2014; Logroscino *et al.*, 2010, 2005; Mehta *et al.*, 2014). In South America, there are few epidemiological studies for ALS (Linden-Junior *et al.*, 2013; Loureiro *et al.*, 2012; Vázquez *et al.*, 2008). Vázquez *et al.* (2008) showed that of the incidence and prevalence rates in Uruguay are 1.4 to 1.9/100,000 person year, respectively. In Brazil, studies show that prevalence of ALS disease is 5/100.00 person-year (Linden-Junior *et al.*, 2013), predominantly in males (De Godoy Rouseff Prado *et al.*, 2016; Moura *et al.*, 2016) and in both forms, classical and bulbar (Loureiro *et al.*, 2012). Studies in different regions of the world indicate that the disease's epidemiological rates are common among different countries, although genetic, environmental, and socioeconomic differences influence ALS prevalence. (Gois, 2020, p. 2).

Trad.: El retraso diagnóstico en ELA, aproximadamente 12 meses en la mayoría de los casos (Nzwalo *et al.*, 2014), el corto tiempo de supervivencia de los pacientes y la concentración

de la mayoría de los estudios epidemiológicos en ciertas regiones (Europa y América del Norte) hacen que sea difícil estimar la incidencia y prevalencia global de la enfermedad (Chiò *et al.*, 2013; Linden- Júnior *et al.*, 2013). Estudios en Europa y América del Norte muestran que la incidencia de la enfermedad puede oscilar entre 0,5 y 3,9/100.000 personas-año (Chiò *et al.*, 2013; Logroscino *et al.*, 2010, 2005). En Asia, la incidencia no difiere mucho de la de Europa y América del Norte, y oscila entre 0,3 y 3,3/100 000 personas-año (Doi *et al.*, 2014). La prevalencia de ELA en las tres regiones mencionadas puede oscilar entre 1,0 y 11,3/100.000 personas año (Chiò *et al.*, 2013; Doi *et al.*, 2014; Logroscino *et al.*, 2010, 2005; Mehta *et al.*, 2014). En Sudamérica existen pocos estudios epidemiológicos para ELA (Linden-Junior *et al.*, 2013; Loureiro *et al.*, 2012; Vázquez *et al.*, 2008). Vázquez *et al.* (2008) mostraron que las tasas de incidencia y prevalencia en Uruguay son de 1,4 a 1,9/100.000 persona año, respectivamente. En Brasil, los estudios muestran que la prevalencia de la enfermedad de ELA es de 5/100,00 personas-año (Linden-Junior *et al.*, 2013), predominantemente en hombres (De Godoy Rousseff Prado *et al.*, 2016; Moura *et al.*, 2016) y en ambas formas, clásica y bulbar (Loureiro *et al.*, 2012). Estudios en diferentes regiones del mundo indican que la epidemiología de la enfermedad las tasas son comunes entre los diferentes países, aunque las diferencias genéticas, ambientales y socioeconómicas influyen en la prevalencia de la ELA.

Se puede asumir que la incidencia de la enfermedad varía intensamente en las zonas, en regiones como Suramérica los datos epidemiológicos están basados en Brasil y Uruguay, en el primero recalca el poco estudio, en el segundo se menciona la prevalencia de 5 por cada 100.000 habitantes por año.

En territorios como América del Norte, Asia y Europa la prevalencia oscila entre 1,0 y 11,3/100.000 personas año.

“Regarding age of onset, ethnicity and gender it is well reported that ALS mainly affects people over 50 years, usually within 50 and 70 years, white and male” (Gois, 2020, p. 2).

Trad.: Respecto a la edad de inicio, la etnia y el género, está bien informado que La ELA afecta principalmente a personas mayores de 50 años, normalmente entre los 50 y los 70 años, blancas y varones. Se menciona en este artículo que cuando la clínica es de inicio espinal hay mayor prevalencia en hombres, pero cuando esta es de inicio bulbar existe mayor incidencia en el sexo femenino con edad más avanzada al rango antes mencionado.

SOD1 mutations lead to motor neuron death through the gain of toxic properties because of malformed proteins, protein aggregates and reactive oxygen species, among others (Ciryam *et al.*, 2017; Ezzi *et al.*, 2007; Grad and Cashman, 2014). Mutations in the TARDBP gene, which encode the TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), were also reported. TDP-43 has been one of the main proteins found in protein aggregates present in the cytoplasm of motor neurons in ALS cases (Chen *et al.*, 2018; Ciryam *et al.*, 2017; Kabashi *et al.*, 2008; Neumann *et al.*, 2006; Sreedharan *et al.*, 2008). In addition, this protein's loss of function impairs axonal transport, which is also associated with neurodegeneration (Alami *et al.*, 2014). Mutations in the FUS/TLS gene, which encodes the RNA-binding protein, sarcoma fusion protein (FUS), were also involved in the disease pathogenesis. This protein is normally located in the cell nucleus, but mutated forms are found aggregated in the cytoplasm of nerve cells (Kwiatkowski *et al.*, 2009; Vance *et al.*, 2009). Protein aggregates are a pathogenic mechanism that leads to the death of motor neurons in ALS (Ciryam *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2011; Naumann *et al.*, 2018). (Gois, 2020, p. 2).

Trad.: Las mutaciones de SOD1 conducen a la muerte de las neuronas motoras a través de la adquisición de propiedades tóxicas debido a proteínas malformadas, agregados de proteínas y especies reactivas de oxígeno, entre otros (Ciryam *et al.*, 2017; Ezzi *et al.*, 2007; Grad y Cashman, 2014). Mutaciones en el gen TARDBP, que codifica la unión al ADN TAR proteína 43 (TDP-43), también fueron reportadas. La TDP-43 ha sido una de las principales proteínas encontradas en agregados proteicos presentes en el citoplasma de neuronas motoras en casos de ELA (Chen *et al.*, 2018; Ciryam *et al.*, 2017; Kabashi *et al.*, 2008; Neumann *et al.*, 2006; Sreedharan *et al.*, 2008). Además, la pérdida de función de esta proteína afecta el transporte axonal, lo que también está asociado con la neurodegeneración (Alami *et al.*, 2014). Las mutaciones en el gen FUS/TLS, que codifica la proteína de unión al ARN, la proteína de fusión del sarcoma (FUS), también estuvieron involucradas en la patogénesis de la enfermedad. Esta proteína normalmente se encuentra en el núcleo celular, pero las formas mutadas se encuentran agregadas en el citoplasma de las células nerviosas (Kwiatkowski *et al.*, 2009; Vance *et al.*, 2009). Los agregados de proteínas son un mecanismo patogénico que conduce a la muerte de las neuronas motoras en la ELA (Ciryam *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2011; Naumann *et al.*, 2018). Se han realizado distintas investigaciones a nivel genético para brindar apoyo a la ELA y conocer más sobre su patogenia, el conocer nuevos genes

para enfermedad es favorable para el paciente, los descubrimientos más relevantes y de mayor estudio han sido las mutaciones en el gen SOD 1, conocido como la superóxido dismutasa, este es el primer gen asociado a la ELA, esta es una enzima con la función de mantención de los desechos metabólicos, en este mismo artículo menciona la TDP-43, vinculada de forma dominante en los pacientes con este padecimiento, se les atribuye en su gran mayoría a la ELA familiar, poco factible verlo en la esporádica.

Since the discovery that these mutations are involved in ALS pathogenesis, some questions about the toxic properties they cause have been studied. Among these, we can mention oxidative damage and intracellular protein aggregates formation (Bruijn *et al.*, 1997a, b; Chen *et al.*, 2018; Ezzi *et al.*, 2007; Naumann *et al.*, 2018; Rizzardini *et al.*, 2005a; Rosen *et al.*, 1993; Zetterström *et al.*, 2007), axonal transport systems damage (Morfini *et al.*, 2013), mitochondrial dysfunction (Dal Canto and Gurney, 1994; Rizzardini *et al.*, 2005a; Wang *et al.*, 2018), RNA metabolism impairment and excessive activation of Ca²⁺-AMPA receptors by glutamate, which can lead to excitotoxicity and free radical generation (Pieri *et al.*, 2013; Yin and Weiss, 2012). The latter, in turn, can activate astrocytes and microglia, causing neuroinflammation, as well other factors that contribute to neurodegeneration (Howland *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2014), as seen in other degenerative conditions (Freire, 2012; Santos *et al.*, 2014). (Gois, 2020, p. 3).

Trad.: Desde el descubrimiento de que estas mutaciones están implicadas en la patogenia de la ELA, se han estudiado algunas cuestiones sobre las propiedades tóxicas que provocan. Entre estas podemos mencionar el daño oxidativo y la formación de agregados proteicos intracelulares (Bruijn *et al.*, 1997a, b; Chen *et al.*, 2018; Ezzi *et al.*, 2007; Naumann *et al.*, 2018; Rizzardini *et al.*, 2005a) ; Rosen *et al.*, 1993; Zetterström *et al.*, 2007), daños en los sistemas de transporte axonal (Morfini *et al.*, 2013), disfunción mitocondrial (Dal Canto and Gurney, 1994; Rizzardini *et al.*, 2005a; Wang *et al.*, 2018), alteración del metabolismo del ARN y activación excesiva de los receptores Ca²⁺-AMPA por parte del glutamato, lo que puede provocar excitotoxicidad y generación de radicales libres (Pieri *et al.*, 2013; Yin and Weiss, 2012). Esta última, a su vez, puede activar los astrocitos y la microglia, causando neuroinflamación, así como otros factores

que contribuyen a la neurodegeneración (Howland *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2014), como se ve en otras condiciones degenerativas (Freire, 2012; Santos *et al.*, 2014). (Gois, 2020)”

El entendimiento de cómo estas mutaciones afectan la homeostasis de las células cerebrales y cómo contribuye con el proceso de la enfermedad, ayuda para comprender el proceso de la enfermedad, esto podría contribuir a un diagnóstico precoz, basado en posibles factores de riesgo atribuibles a dicha enfermedad y así llegar a descubrir nuevas dianas terapéuticas.

After the discovery of the gene mutation that encodes SOD1 enzyme as the main cause of ALS pathology (Rosen *et al.*, 1993), a transgenic animal model, based on the induction of the genetic expression was developed (G93A), based on substituting glycine for alanine at position 93 of the protein. In this model, characteristics similar to those seen in ALS patients in the familial form were identified (Gurney *et al.*, 1994). Later, many SOD1 animal models that simulate some characteristics of the ALS contributed to the knowledge about disease pathogenesis (Alami *et al.*, 2014; Mizielska *et al.*, 2014; Moens *et al.*, 2017; Renton *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2013). (Gois, 2020, p. 4).

Trad.: Tras el descubrimiento de la mutación del gen que codifica la enzima SOD1 como principal causante de la patología de la ELA (Rosen *et al.*, 1993), se desarrolló un modelo animal transgénico, basado en la inducción de la expresión genética (G93A), basado en la sustitución de glicina para alanina en la posición 93 de la proteína. En este modelo, se identificaron características similares a las observadas en pacientes con ELA en la forma familiar (Gurney *et al.*, 1994). Posteriormente, muchos modelos animales SOD1 que simulan algunas características de la ELA contribuyeron al conocimiento de la patogenia de la enfermedad (Alami *et al.*, 2014; Mizielska *et al.*, 2014; Moens *et al.*, 2017; Renton *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2013).

Como se menciona en este artículo, en la ELA se presentan las proteinopatías, similares en otras enfermedades neurodegenerativas, que comparten características como activación excesiva de canales de calcio, estrés oxidativo, disfunción axonal, entre otros mecanismos.

ALS is classified as either sporadic or familial, accounting for approximately 90% and 10%, respectively. Major advances have been made in the understanding of the genetic causes of the disease, whereas the contribution of environmental factors in

both sporadic and familial ALS has been more difficult to assess, and large-scale studies have not yet revealed replicable and definitive evidence for them. Several environmental and occupational factors have been investigated, although the evidences are still inconsistent. In particular, smoking habits, military service, exposure to electromagnetic fields, cyanotoxins, and chemical agents such as pesticides and solvents have been addressed. An association between the disease and exposure to heavy metals and other trace elements including lead, particularly from occupational activities, seems to be supported by strong epidemiological evidence. (Filippini, 2020, p. 2).

Trad.: La ELA se clasifica como esporádica o familiar, y representa aproximadamente el 90% y el 10%, respectivamente. Se han logrado avances importantes en la comprensión de las causas genéticas de la enfermedad, mientras que la contribución de los factores ambientales tanto en la ELA esporádica como familiar ha sido más difícil de evaluar, y los estudios a gran escala aún no han revelado evidencia replicable y definitiva para ellos. Se han investigado varios factores ambientales y ocupacionales, aunque las evidencias aún son inconsistentes. En particular, se han abordado los hábitos de fumar, el servicio militar, la exposición a campos electromagnéticos, cianotoxinas y agentes químicos como pesticidas y solventes. Una asociación entre la enfermedad y la exposición a metales pesados y otros oligoelementos, incluido el plomo, en particular de las actividades ocupacionales, parece estar respaldada por pruebas epidemiológicas sólidas.

Los factores ambientales en la población son determinantes de riesgo importantes para sospechar la patología, sin embargo, varias limitaciones obstaculizaran la identificación de estos elementos, en este artículo se estudian diversos precipitantes ambientales, los cuales podrían participar en la etiología de la ELA con una alta seguridad de la evidencia, debido a las dificultades que presenta esta rara patología por su florida clínica, limitando el número de investigaciones basadas en una población carente de diagnóstico certero, además del alto costo y el número limitado de investigaciones basadas en la población.

Se han logrado mayores avances en el área genética, los cuales han ayudado para determinar si el ELA es de etiología familiar o esporádica.

“Stratified analysis for individual jobs, using technicians and associated work as reference, showed the lowest risk for clerical supporting work, while we found increased risk for those

occupied in the armed forces, services and sale work, skilled agricultural work, housewives” (Filippini, 2020, p. 4).

Trad.: Análisis estratificado para trabajos individuales, utilizando técnicas y trabajo asociado como referencia, mostró el menor riesgo para el trabajo de apoyo administrativo, mientras que encontramos mayor riesgo para las ocupaciones en las fuerzas armadas, servicios y trabajos de venta, trabajo agrícola calificado, y amas de casa.

Con la investigación se busca poder determinar con factores ambientales y ocupacionales, una guía que logre establecer en estos pacientes posibles asociaciones con el riesgo de padecer ELA.

In this population-based case-control study on the environmental and occupational factors and ALS risk, we did not detect an association between occupational history in the service sector and ALS risk, while both agricultural and manufacturing sectors showed a somewhat increased risk, as reported by others. In particular, our findings are consistent with the results of previous studies reporting increased risk for subjects working in the agricultural sector and who are occupationally exposed to agricultural chemicals, especially pesticides. Additionally, we found a higher risk for subjects with a duration of work in the agricultural sector equal or higher than 10 years compared to < 10 years, suggestive of some dose-response relation. Similarly, occupational exposure to any type of pesticides showed a positive association with disease risk, with higher association for fungicides, as well as for residential living in a rural area, particularly for >10 years. (Filippini, 2020, p. 6).

Trad.: En este estudio de casos y controles basado en la población sobre los factores ambientales y ocupacionales y el riesgo de ALS, no detectamos una asociación entre los antecedentes ocupacionales en el sector de servicios y el riesgo de ALS, mientras que tanto el sector agrícola como el manufacturero mostraron un riesgo algo mayor, como se informó por otros. En particular, nuestros hallazgos son consistentes con los resultados de estudios previos que informaron un mayor riesgo para los sujetos que trabajan en el sector agrícola y que están expuestos ocupacionalmente a productos químicos agrícolas, especialmente pesticidas. Además, encontramos un mayor riesgo para sujetos con una duración de trabajo en el sector agrícola igual o superior a 10 años en comparación con < 10 años, lo que sugiere alguna relación dosis-respuesta. De manera similar, la exposición ocupacional a cualquier tipo de plaguicidas mostró una

asociación positiva con el riesgo de enfermedad, con una mayor asociación para los fungicidas, así como para la vida residencial en un área rural, particularmente durante >10 años.

Según los autores de este artículo, se ha logrado comprobar factores de riesgo ambientales los cuales podrían ayudar a determinar la enfermedad en la población agrícola, aunado a los años expuestos a dichas ocupaciones y el uso de diversos productos químicos, todo esto ayuda para lograr obtener un modelo de paciente y que beneficie en caso de presentar síntomas y signos sugestivos, para hacer un diagnóstico oportuno.

We found that subjects that have worked in the armed forces have increased ALS risk, despite the fact that an increased risk for men who attended military service was not noted. The hypothesis of a positive association between military service and ALS was originally generated by the observation of an unexpectedly high disease risk in Gulf War Veterans. Military service has been associated with increased disease risk in some studies, though not in all. Despite factors underlying a possible excess of ALS among workers in armed forces remain unidentified, several factors have been suggested including strenuous physical exertion, poor sleep, trauma, psychological stress, and exposure to chemicals including heavy metals or pesticides. (Filippini, 2020, p. 7).

Trad.: Encontramos que los sujetos que han trabajado en las fuerzas armadas tienen un mayor riesgo de ELA, a pesar de que no se observó un mayor riesgo para los hombres que asistieron al servicio militar. La hipótesis de una asociación positiva entre el servicio militar y la ELA se generó originalmente por la observación de un riesgo de enfermedad inesperadamente alto en los veteranos de la Guerra del Golfo. El servicio militar se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad en algunos estudios, aunque no en todos. A pesar de que los factores que subyacen a un posible exceso de ELA entre los trabajadores de las fuerzas armadas siguen sin identificarse, se han sugerido varios factores, incluidos el esfuerzo físico extenuante, la falta de sueño, el trauma, el estrés psicológico y la exposición a productos químicos, incluidos metales pesados o pesticidas.

Es importante una revisión de otra población que no sea la atribuida a la ELA familiar; la esporádica, ha sido tema de controversia por el sin fin de estudios inconcluyentes de factores que no son comprobados con certeza alguna, en este artículo se menciona que las personas en el servicio de fuerzas armadas se les atribuye un riesgo debido al esfuerzo físico, estrés constantes y

malos hábitos del sueño que sufren durante tiempos extenuantes, importantes características que son consideradas como posibles factores de riesgo para padecer de ELA.

It has been suggested that a large portion of these sporadic ALS cases may be associated with occupational and environmental exposures. Occupational exposure to metals, including chromium, iron, and nickel, is often co-occurring in industries involving welding, machinery, pigments, and metal product manufacturing. Hexavalent chromium [Cr(VI)], chromium(III), chromium compounds, and nickel compounds are well-known carcinogens, with demonstrated mechanistic impacts on oxidative stress. Additionally, excessive iron exposures can impair cellular metabolism and increase subsequent cellular aging and death. Although iron is an essential nutrient for normal neuronal function, studies have suggested iron dyshomeostasis and accumulation in the brain can eventually lead to neurodegeneration. Furthermore, though each of these toxicants can increase DNA damage and induce cellular death, they have been shown to interact synergistically to adversely impact cytotoxicity. Previous studies have indicated increased ALS risk in people with jobs commonly exposed to metals, including those in welding, construction, manufacturing, and the military. Several other studies have also suggested that occupational metal exposures may play a role in ALS, but many of these only evaluated well-known neurotoxicants like lead, mercury, and selenium. (Dickerson, 2020, p. 1).

Trad.: Se ha sugerido que una gran parte de estos casos esporádicos de ELA pueden ser asociados con exposiciones ocupacionales y ambientales. La exposición ocupacional a metales, incluidos cromo, hierro y níquel, a menudo es coexistente. En industrias que involucran soldadura, maquinaria, pigmentos y fabricación de productos metálicos Cromo hexavalente [Cr (VI)], cromo (III), compuestos de cromo y compuestos de níquel son carcinógenos bien conocidos, con impactos mecanicistas demostrados sobre el estrés oxidativo. Además, la exposición excesiva al hierro puede alterar el metabolismo celular y aumentar el envejecimiento celular y muerte. Aunque el hierro es un nutriente esencial para la función neuronal normal. Los estudios han sugerido que la dishomeostasis y la acumulación de hierro en el cerebro pueden eventualmente conducir a la neurodegeneración. Además, aunque cada uno de estos tóxicos puede aumentar el daño del ADN

e inducir muerte celular, se ha demostrado que interactúan sinérgicamente para afectar negativamente la citotoxicidad. Estudios anteriores han indicado un mayor riesgo de ELA en personas con trabajos comúnmente expuestos a metales, incluidos los de soldadura, construcción, fabricación y militares. Varios otros estudios también han sugerido que la exposición ocupacional a metales puede desempeñar un papel en ALS, pero muchos de estos solo evaluaron neurotóxicos conocidos como el plomo, mercurio y selenio. Además, ningún estudio previo de exposiciones a metales y ALS ha utilizado matrices de exposición laboral (JEM) para estimar objetivamente la exposición a una variedad de encontrados metales en base a todo el historial de trabajo. En nuestro estudio poblacional utilizando datos de registro, se usa JEM para estimar la exposición ocupacional acumulada a metales menos estudiados en relación con la ELA (cromo, níquel y hierro) con el objetivo de evaluar su asociación con el riesgo de ELA tanto sola como en combinación.

Según Dickerson, ningún estudio previo de exposiciones a metales y ELA se ha utilizado para estimar objetivamente la exposición a una variedad de metales con base en toda una amplia variedad de trabajos, en este artículo se estima la exposición ocupacional acumulada a metales menos estudiados en relación con la ELA (cromo, níquel y hierro) con el objetivo de evaluar su asociación con el riesgo de ELA, tanto sola como en combinación.

People in occupations involving welding and metal working are often exposed to chromium, iron, and nickel concurrently through inhalation of welding fumes; however, few studies have investigated ALS in relation to specific exposures to chromium, iron, or nickel. Although some previous studies have indicated increased risk of ALS in welders and machine assemblers, while others showed no association, these have focused primarily on exposures to electric shocks and magnetic fields. Conversely, risk seen in these occupations could potentially be attributed to metal exposures, which have previously been suggested as oxidative, inflammatory, and neurodegenerative. Specifically, iron, a biologically essential metal, can modulate cellular respiration at high levels and increase cellular damage which may lead to neuronal death and has previously been linked to other neurodegenerative disorders like Parkinson's disease and Alzheimer disease. Chromium, a well-known carcinogen, has been demonstrated in mouse models to induce brain injury through oxidative stress and inflammation. Furthermore, nickel,

an essential yet potentially carcinogenic metal, can accumulate in neuronal tissue, cause cellular death, and inhibit neurotransmission. Additionally, nickel is a recognized allergen and irritant, and some have suggested that inflammation and immune responses may play a role in ALS pathology. Collectively, these factors suggest that these particular metals warrant investigation in relation to ALS. (Dickerson, 2020, p. 6).

Trad.: Las personas en ocupaciones que involucran soldadura y trabajo de metales a menudo están expuestas al cromo, hierro, y níquel simultáneamente a través de la inhalación de humos de soldadura; sin embargo, pocos estudios han investigado ALS en relación con exposiciones específicas al cromo, hierro o níquel. Aunque algunos estudios previos han indicaron un mayor riesgo de ELA en soldadores y ensambladores de máquinas, mientras que otros no mostraron asociación, estos se han centrado principalmente en exposiciones a descargas eléctricas y campos magnéticos. Por el contrario, el riesgo observado en estas ocupaciones podría atribuirse potencialmente a exposiciones a metales, que previamente han sugerido como oxidativo, inflamatorio y neurodegenerativo. Específicamente, hierro, un metal biológicamente esencial, puede modular la respiración celular a niveles altos y aumentar el daño que puede conducir a la muerte neuronal y previamente se ha relacionado con otros neurodegenerativos trastornos como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. El cromo, un conocido carcinógeno, se ha demostrado en modelos de ratón que induce daño cerebral a través del estrés oxidativo e inflamación. Además, el níquel, un metal esencial pero potencialmente cancerígeno, puede acumularse en el tejido neuronal, causar muerte celular e inhibir la neurotransmisión. Además, el níquel es un alérgeno e irritante reconocido, y algunos han sugerido que la inflamación y las respuestas inmunitarias pueden desempeñar un papel en la patología de la ELA. Colectivamente, estos factores sugieren los metales mencionadas merecen una investigación en cuanto a la ELA.

Algunas investigaciones previas sobre exposición a ciertos metales y riesgo de ELA advirtieron cero relaciones, otros resultados indicaron un mayor riesgo; no obstante, la exposición del cromo a ciertos pacientes debido a su ocupación, en el estado de Washington encontraron mayor riesgo y relación con la patogenia de la ELA, dos veces mayor. También es importante mencionar que en este estudio se analizó la población de Dinamarca y aunque hubo alguna sugerencia de que puede haber un mayor riesgo de ELA en hombres expuestos al cromo y mujeres

expuestas al níquel, los resultados no fueron suficientes y deberían de interpretarse con moderación.

Un pequeño porcentaje de los casos de ELA tienen un origen familiar y son secundarios a mutaciones en genes concretos, a la gran mayoría de ellos se les presupone un origen multifactorial, sin que su patogenia haya sido completamente aclarada. No obstante, en los últimos años varios estudios han aumentado el conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad, planteando la cuestión de si se trata de una proteinopatía, una ribonucleinopatía, una axonopatía o una enfermedad del microambiente neuronal. (Riancho, 2019, p. 1).

Los procesos celulares parecen contribuir la patogenia junto con la relación del microambiente neuronal, el estudio de la patogenia apunta a la idea de que hay unos desencadenantes iniciales que varían en los individuos, y unas vías finales de degeneración de las motoneuronas que están implicadas en la mayor parte de los casos de enfermedad.

Los afectados por la ELA familiar habitualmente poseen un patrón de transmisión mendeliana autosómica dominante y se le atribuye a toda forma no clara los de origen esporádico de origen multifactorial como se mencionó anteriormente, por causas ambientales y diversos factores de riesgo que podrían contribuir con este tipo de ELA.

El artículo destaca que los casos familiares son muy importantes, ya que permiten el planteamiento de nuevas hipótesis etiopatogénicas extrapolables a los casos de ELA esporádica

Aunque el término ELA hace referencia específica a la enfermedad con signos de degeneración de la primera y la segunda motoneurona, es una enfermedad heterogénea, con variantes clínicas distintas en función de la neurona afectada, en la que áreas no motoras del sistema nervioso central (SNC) se han demostrado afectadas tanto en estudios anatomopatológicos como de neuroimagen. La conocida asociación de la ELA con la demencia frontotemporal en el 15-20% de los pacientes es un ejemplo clínico de este hecho. (García, 2019, p. 2).

La enfermedad presenta variaciones clínicas que podrían confundir a la hora de realizar el diagnóstico, lo cual evitaría un tratamiento ineficaz con una acelerada progresión de la

enfermedad. Cabe destacar que no todas las personas con ELA desarrollan demencia frontotemporal (DFT), ni todas las que padecen DFT están en riesgo de ELA.

El curso clínico de la ELA es progresivo hasta la muerte, habitualmente por insuficiencia respiratoria, 3 a 5 años después del comienzo de la enfermedad por término medio. Para tratarla, solo Riluzol y Edavrone han sido aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos como fármacos útiles y solo Riluzol ha conseguido un discreto aumento, en torno a los 3 meses, en la esperanza de vida. En la base de esta pobreza de medios terapéuticos tras lustros de investigación está la heterogeneidad biológica y clínica de la enfermedad y la dificultad para establecer cuáles pueden ser las mejores dianas terapéuticas sobre las que actuar y medir los resultados. Este hecho, sumado al escaso efecto de los tratamientos actuales sobre la progresión de la enfermedad, ha hecho que recientemente hayan surgido líneas de investigación basadas en tratamientos moleculares, genéticos y con células madre. (García, 2019, p. 2).

Esta enfermedad no se detiene hasta llegar a un cuadro clínico fatal, el cual ocasiona la muerte, la investigación sobre esta patología afronta nuevos retos, buscando soluciones más certeras para realizar un tratamiento adecuado y efectivo, lo cual da pie a nuevas líneas de investigación.

El tratamiento de la ELA con células madre ha implicado dificultades adicionales a las que ya de por sí plantea la heterogeneidad de la enfermedad. Lo que, en ese aspecto, más interés tiene para este artículo son, fundamentalmente, los múltiples tipos y la gran heterogeneidad fisiológica de las células madre, la mejor vía para administrarlas y el modo de comprobar la supervivencia de las células y su interacción con la diana terapéutica. Las fuentes posibles de células madre son variadas y entre las potencialmente disponibles se incluyen las células madre neurales, mesenquimales, embrionarias, pluripotenciales inducidas, células madre del cordón umbilical humano, de la médula ósea y de la glía envolvente olfativa. De entre ellas, han sido las células madre neurales y las de la médula ósea (mesenquimales y mononucleadas) las usadas en los ensayos clínicos recientes. (García, 2019, p. 2).

Una de esas nuevas líneas de tratamiento se basa en el uso de células madre, principalmente las neuronales, las cuales poseen el potencial para desarrollar neuronas, pero esto presenta un gran tema ético ya que la investigación arroja que su fuente proviene del sistema nervioso fetal, lo cual dificulta su obtención.

El artículo menciona que las células madre autólogas mesenquimales han sido la segunda opción más utilizada debido a su fácil obtención y su característica particular de diferenciación en células neurales, con óptimos resultados funcionales en modelos animales.

Para hacer llegar las células madre al SNC, las opciones pueden ser la inyección intratecal, intraespinal, intraventricular, intramuscular e intravenosa. De ellas, la intraespinal (implante quirúrgico de células madre en la médula espinal) ha sido el método de elección en la mayoría de los ensayos clínicos. Al inyectarlas directamente en la médula, cerca de las astas anteriores, las células madre se sitúan junto a su diana terapéutica salvando la barrera hematoencefálica. El lugar de inyección, sin embargo, ha sido motivo de controversia puesto que, en el momento de implantarlas localmente, la enfermedad afecta ya a muchas áreas del cerebro y la médula espinal.

La elección del punto de inyección en los primeros ensayos estuvo relacionada con las áreas críticas del control de la respiración además de la estabilidad de la columna, y, por ese motivo, los procedimientos se hicieron en los primeros niveles de la médula espinal torácica. (García, 2019, p. 3).

Lo más relevante es que, a pesar de que los pacientes no mostraron efectos indeseables o reacciones adversas de importancia clínica, no han mostrado beneficios concluyentes, esto atribuido al tamaño y la heterogeneidad de las muestras utilizadas, entre otras cosas que menciona el artículo, concluyendo que las células madre implantadas no son una opción válida fiable para el tratamiento de la ELA.

El diagnóstico se realiza a partir de la combinación de los síntomas clínicos y las alteraciones electromiográficas. La supervivencia media de los pacientes con ELA es de 20 a 48 meses, aunque entre un 5-10% de los pacientes sobreviven más de 10 años. Las complicaciones asociadas al fracaso respiratorio son una de las causas

más frecuentes de hospitalización en estos enfermos e incluso de muerte. El fracaso respiratorio de estos enfermos es fundamentalmente debido a la existencia de una disfunción muscular respiratoria. (Martínez-Llorens, 2019, p. 1).

Anteriormente se mencionó que el problema más temido es el uso de la ventilación mecánica asistida, lo que orienta a un fracaso respiratorio y un curso inadecuado de la enfermedad, este artículo menciona varias maneras de evaluar la función pulmonar. El más utilizado es medir la capacidad vital forzada (FVC), excelente predictor del avance de la enfermedad y supervivencia.

Debido fundamentalmente al compromiso bulbar y también a la demencia frontotemporal que pueden asociar. Para el manejo de la disfunción muscular inspiratoria se debe considerar el tratamiento con ventilación mecánica (VM). La VM domiciliaria produce una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de estos enfermos. Por ende, es preciso poder realizar un correcto y precoz diagnóstico de la disfunción muscular inspiratoria con el objetivo de indicar adecuadamente la VM y conocer mejor el pronóstico de la enfermedad. (Martínez-Llorens, 2019, p. 1).

Es importante recalcar el tratamiento sintomático, aunque este no sea el tratamiento curativo, para esta patología representa garantizar la supervivencia de los pacientes con rehabilitación e intervenciones multifactoriales.

Se ha demostrado que la variación en la FVC de sedestación a decúbito se correlaciona con la fuerza del diafragma en los pacientes con ELA. Esta exploración conlleva dificultades en su realización, ya que muchos de los pacientes presentan problemas en la movilización y también las maniobras de espirometría forzada en los pacientes con enfermedad avanzada y/o afectación bulbar resultan difíciles de realizar, por lo que su validez es escasa. (Martínez-Llorens, 2019, p. 1).

Se menciona en este artículo que es mejor determinar la fuerza de los músculos inspiratorios mediante la determinación de la presión transdiafragmática durante maniobra de inspiración máxima o ayudado con una estimulación magnética, lo cual permite orientar a un mejor pronóstico y determinar la necesidad de la ventilación mecánica asistida.

Realizar estas pruebas no solo se ve entorpecido por el hecho de que no en todos los centros médicos se cuenta con el equipo, a esto se le suma que no siempre el paciente opta con las mejores condiciones para hacer dichas pruebas, en especial si presenta un compromiso bulbar.

Evaluar mediante la ecografía diafragmática, realizada en la zona de aposición, permite valorar el movimiento, así como el grosor del diafragma. En pacientes con ELA, el grosor del diafragma medido mediante ecografía se correlaciona con los parámetros de función pulmonar e, incluso, con la hipercapnia. Un aspecto fundamental en el seguimiento de estos pacientes es la detección de la hipoventilación nocturna, para la que un dato de sospecha son las alteraciones en la oximetría nocturna. En pacientes con ELA la realización de estudios de sueño más complejos técnicamente no estaría indicada actualmente en la práctica habitual, a pesar de que los pacientes con ELA también presentan alteración de la arquitectura del sueño. La capnografía transcutánea, utilizada por las noches, ha significado un avance para monitorizar de forma no invasiva la hipercapnia y es posible que en el futuro sea una de las exploraciones que se añadirán a la batería de pruebas que permiten mejorar la valoración de la función muscular inspiratoria. (Martínez-Llorens, 2019, p. 2).

Una adecuada valoración de la función muscular respiratoria podría evitar el temido problema que desde un inicio se intenta retrasar, el cual es importante para la supervivencia de los pacientes.

“Disease staging is another approach, because it provides a framework for measuring disease progression regardless of whether the disease is aggressive or slow in any one individual” (Fang, 2018, pág. 2).

Trad. La estadificación de la enfermedad es otro enfoque, porque proporciona un marco para medir la progresión de la enfermedad, independientemente de si la enfermedad es agresiva o lenta en un individuo.

La patología de la ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva cuyo desenlace conlleva hasta la muerte, por ende, es importante de alguna manera estratificarla porque se manifiesta de distinta forma en cada individuo que llega a padecerla.

Stages 1, 2, and 3 correspond to involvement of one, two, or three domains respectively, as evidenced by symptoms or examination findings. Stage 4 corresponds to nutritional failure (10% of premorbid weight loss because of dysphagia), or substantial respiratory failure (fulfilling guidelines for needing non-invasive ventilation). King's stage can be estimated from the revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) with a high correspondence to actual clinical stage, making it useful for retrospective analyses. King's clinical staging system has been validated by confirmation in several populations and by correlation with biomarkers, and has been used to assess the timing of cognitive changes in ALS. (Fang, 2018, p. 2).

Trad.: Los estadios 1, 2 y 3 corresponden a la afectación de uno, dos o tres dominios respectivamente, como lo demuestran los síntomas o los hallazgos del examen. La etapa 4 corresponde a insuficiencia nutricional (10% de la pérdida de peso premórbida por disfagia), o insuficiencia respiratoria importante (cumpliendo las pautas de necesidad de ventilación no invasiva). El estadio de King se puede estimar a partir de la escala de calificación funcional ALS revisada (ALSFRS-R) con una alta correspondencia con el estadio clínico real, lo que lo hace útil para análisis retrospectivos. El sistema de estadificación clínica de King ha sido validado por confirmación en varias poblaciones y por correlación con biomarcadores, y se ha utilizado para evaluar el momento de los cambios cognitivos en la ELA.

Menciona este autor que se plantearon varios métodos de estadificación, el más común y utilizado es el sistema de King, lo cual se deriva de observaciones clínicas.

Este menciona 5 etapas, siendo la número 1 la más temprana, donde se muestra un beneficio con el uso del riluzol porque podría extender esta fase de la enfermedad; la etapa 5 corresponde a la muerte.

El uso del riluzol en todas las etapas, excepto en la 5, podría ser beneficioso porque actúa sobre diversos mecanismos, por ejemplo en ciertas vías excitotóxicas, en la función mitocondrial, metabolismo de las grasas e incluso menciona el artículo que en la fuerza del diafragma, esto es completamente beneficioso y crucial para pacientes con su capacidad vital reducida.

Clínicamente se presenta como una combinación de síntomas y signos derivados de la destrucción progresiva de las neuronas motoras superiores (corteza cerebral) e inferiores (tronco del encéfalo y médula espinal). En un principio se creía que era una enfermedad pura de la motoneurona, pero actualmente se reconoce que existe degeneración neuronal en otras regiones de la corteza cerebral, lo cual puede complicar el espectro clínico. (Del Olmo, 2018, p. 1).

La forma clásica de esta patología se caracteriza por una combinación de manifestaciones clínicas de lesión neuronal motora superior e inferior con signos de alteración respiratoria y bulbar, generando una clínica bastante variable, lo cual dificulta un adecuado diagnóstico en un inicio.

Los síntomas y signos típicos son debilidad, hiperreflexia y espasticidad en relación a la degeneración de las neuronas motoras superiores, y amiotrofia y fasciculaciones, reflejo de la afectación de las neuronas motoras inferiores y la subsecuente denervación muscular. Cualquier grupo muscular puede verse afectado y la enfermedad va extendiéndose progresivamente de unas regiones a otras siguiendo un patrón relativamente predecible. En función de la localización, la extensión y la velocidad de destrucción de las neuronas se distinguen distintas formas de presentación. La más frecuente, en el 80% de los casos, es la debilidad asimétrica de los miembros, que afecta fundamentalmente a manos (dificultando la manipulación de objetos cotidianos como botones, monedas, etc.) y pies (inicialmente la dorsiflexión y, progresivamente, dificultad para levantarse, subir escaleras, etc.). (Del Olmo, 2018, p. 1).

En este artículo se destacan síntomas y signos típicos como la debilidad, hiperreflexia y la espasticidad, se menciona que cualquier grupo muscular puede verse afectado gradualmente perturbando principalmente los miembros, cual se ve manifestado mediante una debilidad asimétrica de predilección en manos, impidiendo realizar quehaceres básicos y un pequeño porcentaje presenta síntomas de afectación bulbar, manifestándose con disartria y disfagia.

Aunque la mayoría de los pacientes con ELA no presentan demencia (predominantemente frontotemporal en caso de existir) en casi la mitad de los pacientes puede detectarse cierto deterioro cognitivo. La labilidad emocional es muy frecuente en la forma bulbar. A medida que la enfermedad progresa pueden

aparecer también signos de afectación del sistema nervioso autónomo: retraso del vaciamiento gástrico, problemas de micción, estreñimiento, hiperhidrosis, etc. (Del Olmo, 2018, p. 2).

Se demuestra que la clínica del paciente con ELA es muy diversa, es difícil encasillar esta patología con un inicio típico o característico, ya que se puede evidenciar que los síntomas y signos van de la mano con el inicio del área afectada, esta característica permite que esto se le pueda atribuir a cualquiera otra enfermedad que comparta similitud con la ELA.

La manifestación clínica más común es la pérdida de fuerza, que con frecuencia es progresiva. La debilidad conlleva problemas ortopédicos secundarios, como rigidez o deformidades articulares, otros síntomas frecuentes en la esfera motora son la fatiga, las contracturas o la dificultad para la relajación muscular. Las principales manifestaciones no motoras son la alteración de la sensibilidad, el dolor y la disautonomía. (Camacho, 2018, p. 3).

Una gran dificultad que presenta esta patología es la variabilidad clínica, fácilmente confundible con otras patologías por compartir datos clínicos, lo cual dificulta un diagnóstico y tratamiento efectivos.

Con la evolución de la enfermedad, es frecuente la aparición de problemas respiratorios y/o cardíacos, que constituyen la principal causa de mortalidad, y deglutorios, que condicionan la necesidad de gastrostomía. Son, por tanto, trastornos que requieren un manejo multidisciplinario en el que intervienen diferentes especialistas de forma coordinada. (Camacho, 2018, p. 3).

Es importante y vital la sospecha temprana de la patología, para evitar el avance precipitado, lograr un abordaje multidisciplinario es vital para un tratamiento adecuado, para así evitar complicaciones que conllevan a la muerte, la insuficiencia respiratoria constituye la causa más frecuente de muerte, lo importante de esto es que en pocos casos se presenta como síntoma inicial de la enfermedad.

La ELA, como enfermedad neurológica degenerativa, tiene un importante impacto sobre el estado nutricional. En función de la definición de malnutrición utilizada, su prevalencia varía entre el 16 y el 55%. Por otro lado, la malnutrición en sí misma

afecta negativamente a la fuerza muscular y la inmunidad, deteriorando el curso evolutivo de la enfermedad. La malnutrición es uno de los factores predictores independientes de la calidad de vida y de la supervivencia de los pacientes afectados por ELA. (Del Olmo, 2018, p. 2).

Es importante mantener al paciente sin complicaciones concomitantes, para evitar un cuadro clínico con mayores dificultades, pese a las que ya su enfermedad presenta.

Son muchos los factores implicados en la patogenia de la malnutrición tanto en relación con la disminución de la ingesta (disfagia, hiporexia, sialorrea, depresión, etc.) o como consecuencia del incremento del gasto energético. Según algunos estudios la ingesta calórica es inferior a la necesaria en más del 70% de los pacientes. Todas las sociedades científicas y documentos de consenso coinciden en que la valoración nutricional de los pacientes con ELA debe ser precoz y periódica, y no solo por la elevada prevalencia de malnutrición de este tipo de pacientes, sino por el hecho de que la desnutrición es un factor predictor de mortalidad. (Del Olmo, 2018, p. 2).

En este caso, un tratamiento nutricional adecuado tiene como principal objetivo evitar la aparición de la desnutrición y el incremento del riesgo de muerte que la acompaña, es un factor importante para un aceleramiento del agravamiento del paciente, es vital mantener al paciente con una alimentación balanceada y así prevenir complicaciones concomitantes.

A medida que la enfermedad progresa pueden aparecer también signos de afectación del sistema nervioso autónomo: retraso del vaciamiento gástrico, problemas de micción, estreñimiento, hiperhidrosis, etc. La forma y velocidad de progresión son variables entre individuos, empeorando progresivamente hasta la muerte, sin “brotes” ni remisiones. (Del Olmo, 2018, p. 2).

Debido a que el diagnóstico de esta enfermedad es meramente clínico, es de suma importancia no enlentecerlo para evitar complicaciones más graves, en este estudio se recalca que, por el momento, no se ha podido demostrar que el soporte nutricional mejore el pronóstico de los pacientes con ELA, aun así, es fundamental evitar complicaciones con un correcto estado de nutrición e hidratación.

La estimación de pacientes con ELA en España es de 3 casos nuevos de ELA al día, presentando en este momento ELA en España más de 3.000 personas. Dado que el pico de incidencia es algo menor que en las otras enfermedades neurodegenerativas, esto se traduce en que más del 50% de los casos afecta a personas en edad laboral, plenamente productivas. (Camacho, 2018, p. 4).

Se menciona la enfermedad lateral amiotrófica como la enfermedad neurodegenerativa en tercer lugar respecto a la incidencia, existen múltiples publicaciones sobre las características epidemiológicas de la ELA que orientan a una población mediana que se considera por su edad funcional, lo cual da un carácter socioeconómico importante, por el cual se debe invertir para evitar que estos pacientes se vuelvan dependientes. El factor en contra acerca de la baja prevalencia se traduce en un gran desconocimiento por parte médica y poblacional, el cual recae en el mismo problema atribuible a la demora del diagnóstico, ante la falta de sospecha.

En una enfermedad devastadora como la ELA, acortar el tiempo hasta el diagnóstico puede repercutir positivamente sobre el paciente en tanto que reduce la incertidumbre y la ansiedad de pacientes y familiares durante el proceso diagnóstico, limita el número de pruebas e intervenciones innecesarias, permite un inicio precoz del tratamiento con riluzol (cuando este es probablemente más eficaz), favorece una mejor planificación futura y facilita la inclusión en ensayos clínicos en fases más iniciales de la enfermedad. (Vázquez-Costa, 2018, p. 2).

La importancia de un diagnóstico a tiempo y oportuno beneficia en todo sentido a esta patología, enlentecer la evolución siempre será un factor importante, el cual muestra beneficios para el paciente. Hay que tener en cuenta que los errores al hacer el diagnóstico están limitados en gran medida por el inicio incierto, silencioso y heterogéneo que oriente a pensar en esta patología.

“Todos los pacientes, durante el transcurso de su enfermedad, acaban presentando signos piramidales, condición indispensable para el diagnóstico de ELA. Sin embargo, con el tiempo, algunos signos que inicialmente están presentes pueden desaparecer” (Álvarez, 2018, p. 3).

Lo anterior sigue orientando a un diagnóstico tardío y mal manejo de la patología sin mostrar beneficios al paciente, sus síntomas son atribuidos fácilmente a otras condiciones porque

la ELA puede simular un abanico heterogéneo de enfermedades, y, ante ojos inexpertos, esto lleva a diagnósticos erróneos.

La afectación combinada de la vía piramidal y de la segunda motoneurona es el rasgo patológico característico de la esclerosis lateral amiotrófica, para el diagnóstico se ha establecido que se precisa de la evidencia de afectación de la segunda motoneurona, ya sea clínicamente o mediante un estudio neurofisiológico mientras que la demostración de la alteración de la vía piramidal se basa tan solo en el juicio clínico. (Álvarez, 2018, p. 2).

Los signos manifestados por la afectación de la vía piramidal podrían variar conforme la evolución de la patología, clínicamente es compleja la relación entre la aparición de síntomas y el avance de la enfermedad, es algo que no esté arraigado a una misma presentación clínica.

La compleja relación entre la degeneración del sistema piramidal, la motoneurona inferior y demás vías, tanto del sistema nervioso central como del periférico, es la responsable de que, en ocasiones, los distintos signos piramidales se presenten en diferente frecuencia y puedan variar con la propia evolución de la enfermedad. Si bien, en la mayoría de los pacientes, los signos piramidales no se modificaban con el tiempo, la existencia de un patrón de exaltación de los signos piramidales y otro de desaparición indica que no parece existir una relación directa entre la afectación de la primera y la segunda motoneurona. (Álvarez, 2018, p. 4).

El diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica se fundamenta básicamente en una disfunción de la motoneurona y una afectación de la vía piramidal que deben estar presentes para poder diagnosticar la patología, al inicio la clínica puede ser muy sugestiva, lo cual indica la alta sospecha de la enfermedad y por ende el diagnóstico, pero esta misma fluctúa con el paso y avance de la enfermedad, no todos los pacientes son diagnosticados al comienzo y no siempre van a presentar los síntomas característicos, de ahí la importancia de la alta sospecha a pesar de no tener la clínica sugestiva.

Se debe hacer hincapié en cuanto a la investigación de la enfermedad, se cuenta con información aún carente de certeza en cuanto a la valoración de estos pacientes y su desarrollo etiopatogénico, que a su misma vez contradice respecto a su etiología.

It is believed that the combination of different mechanisms may be involved in motor neuron injury, including oxidative stress, glutamate excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, apoptosis, protein aggregation and genetic mutations. In addition, zinc plays a key role in all these mechanisms associated with ALS pathogenesis. Besides its antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, zinc is essential for the central nervous system, since it is involved in neurogenesis, synaptogenesis, neuronal growth and neurotransmission. The majority of ALS patients do not achieve a satisfactory dietary intake, due to the presence of factors such as dysphagia, inappetence, depression and socioeconomic limitations. This chronic negative balance between nutrient intake and requirements leads to a high prevalence of malnutrition and worse prognosis. (Lopes da Silva, 2017, p. 2).

Trad.: Se cree que la combinación de diferentes mecanismos puede estar implicada en la lesión de las neuronas motoras, incluido el estrés oxidativo, la excitotoxicidad del glutamato, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación, la apoptosis, la agregación de proteínas y las mutaciones genéticas. Además, el zinc juega un papel clave en todos estos mecanismos asociados con la patogénesis de la ELA. Además de sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, el zinc es fundamental para el sistema nervioso central, ya que participa en la neurogénesis, sinaptogénesis, crecimiento neuronal y neurotransmisión. La mayoría de los pacientes con ELA no logran una ingesta dietética satisfactoria, debido a la presencia de factores como disfagia, inapetencia, depresión y limitaciones socioeconómicas. Este balance negativo crónico entre la ingesta y las necesidades de nutrientes conduce a una alta prevalencia de desnutrición y un peor pronóstico.

Este estudio menciona una íntima relación entre la dieta y la progresión de la enfermedad, se estudian pacientes con esclerosis lateral amiotrófica que presentan una dieta deficiente de zinc, lo cual podría resultar en un mal pronóstico y podría orientar a un posible factor de riesgo, el cual cuando se es detectado, debe intervenir para corregir la deficiencia, se menciona que es una condición inherente de la patología y común, como ya antes se mencionó estos pacientes pueden sufrir de disfagia, disartria debido a sus afectaciones bulbares, lo que contribuye a un mal progreso

y posibles complicaciones en caso de no realizar intervención adecuada y no llevar un trabajo multidisciplinario.

The majority of ALS patients do not achieve a satisfactory dietary intake, due to the presence of factors such as dysphagia, inappetence, depression and socioeconomic limitations. This chronic negative balance between nutrient intake and requirements leads to a high prevalence of malnutrition and worse prognosis. Thus, considering the importance of zinc in ALS and the scarcity of studies on this issue. (Lopes da Silva, 2017, p. 2).

Trad.: La mayoría de los pacientes con ELA no logran una ingesta dietética satisfactoria, debido a la presencia de factores como disfagia, inapetencia, depresión y limitaciones socioeconómicas. Este balance negativo crónico entre la ingesta y las necesidades de nutrientes conduce a una alta prevalencia de desnutrición y un peor pronóstico. Así, considerando la importancia del zinc en la ELA y la escasez de estudios sobre este tema.

Unos de los principales objetivos es evitar la desnutrición y toda afectación concomitante que podría empeorar el estado del paciente, en los pacientes con ELA se menciona que la incidencia de una mala nutrición es muy común y va de la mano con un aumento en el riesgo de muerte.

Negative energy balance in ALS contributes to degeneration of motor neurons and micronutrient deficiency. The high rate of difficulty in swallowing and the low rate of enteral feeding found in our study may have contributed to the patients' poor dietary intake. Thereby, gastrostomy may be used to correct insufficient oral intake and has been associated with maintaining weight and improving survival. (Lopes da Silva, 2017, p. 4).

Trad. El balance energético negativo en la ELA contribuye a la degeneración de las neuronas motoras y la deficiencia de micronutrientes. La alta tasa de dificultad para tragar y la baja tasa de alimentación enteral encontradas en nuestro estudio pueden haber contribuido a la mala ingesta dietética de los pacientes. Por lo tanto, la gastrostomía se puede utilizar para corregir la ingesta oral insuficiente y se ha asociado con el mantenimiento del peso y la mejora de la supervivencia.

Los pacientes con ELA desarrollan gradualmente atrofia muscular, debilidad muscular, sialorrea, disfagia, etc.; todo aquello que se atribuye a los problemas bulbares, lo cual hace vulnerables a los pacientes por una ingesta energética insuficiente.

“It is estimated that malnutrition in patients with ALS increases the relative risk of death 7.7 fold and that for every 5% weight loss, the risk of death rises by 30%. Furthermore, low zinc intake may influence the pathogenic mechanisms in ALS” (Lopes da Silva, 2017, p. 4).

Trad.: Se estima que la desnutrición en pacientes con ELA aumenta 7,7 veces el riesgo relativo de muerte y que por cada 5% de pérdida de peso, el riesgo de muerte aumenta en un 30%. Además, la baja ingesta de zinc puede influir en los mecanismos patogénicos de la ELA.

Este consumo deficiente en cuanto a calidad y cantidad nutricional de la dieta en los pacientes, lleva a la pérdida de peso, desnutrición y por ende un mal pronóstico; esto se podría tomar como un factor de riesgo para una mala evolución y aceleramiento de la enfermedad.

As ALS is a clinical disease with a heterogeneous phenotypic manifestation and clinical course, diagnostic and prognostic biomarkers are urgently required for stratification. Levels of neurofilament light polypeptide and phosphorylated neurofilament heavy polypeptide in the cerebrospinal fluid (CSF) can differentiate patients with ALS from those with mimics, including cervical myelopathy, multifocal motor neuropathy and inclusion body myositis, with moderate sensitivity and specificity, and levels are correlated with disease progression. However, CSF neurofilament levels are not integrated into standard clinical practice. Levels of neurofilament light polypeptide in serum are sensitive and specific for identifying patients with ALS from healthy individuals, but data on whether they can differentiate individuals with ALS from those with mimics are not available. (Hardiman, 2017, p. 10).

Trad.: Dado que la ELA es una enfermedad clínica con una manifestación fenotípica y un curso clínico heterogéneos, se requieren con urgencia biomarcadores de diagnóstico y pronóstico para la estratificación. Los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento y polipéptido pesado de neurofilamento fosforilado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden diferenciar a los pacientes con ELA de aquellos con imitadores, incluida la mielopatía cervical, la neuropatía

motora multifocal y la miositis por cuerpos de inclusión, con una sensibilidad y especificidad moderadas, y los niveles se correlacionan con enfermedad progresiva. Sin embargo, los niveles de neurofilamento en LCR no están integrados en la práctica clínica estándar. Los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento en suero son sensibles y específicos para identificar pacientes con ELA de individuos sanos, pero no se dispone de datos sobre si pueden diferenciar a los individuos con ELA de aquellos con imitadores.

Los biomarcadores en esta patología son de suma importancia, con el objetivo de mejorar la temprana detección de la patología, logrando así un diagnóstico oportuno, lamentablemente en esta afección no son usados para indicar la presencia o el comienzo de ciertos trastornos, no son útiles para guiar o ayudar para hacer el diagnóstico más exacto y mejorar así su tratamiento, una vez más la carencia de investigación y obtención de datos certeros son poco fiables, el estudio de este marcador que indica los niveles de polipéptido ligero de neurofilamento y polipéptido pesado de neurofilamento fosforilado en el líquido cefalorraquídeo no son biomarcadores confiables de la disfunción de la neurona motora superior o del deterioro cognitivo en pacientes con ELA, además de no poder recalcar los pacientes que ya presentan la ELA con otras patologías sugestivas, no sirve para hacer diagnóstico diferencial, solo para detectar pacientes sanos y enfermos.

No definitive test for the diagnosis of ALS is available, and diagnosis is a process of clinical investigation to exclude other possible causes of the presenting symptoms and requires evidence of disease progression. However, the growing understanding of the extra-motor features of ALS, the presence of phenotypic overlap with other neurodegenerative diseases and the identification of genetic and pathological subtypes of ALS can confound accurate and timely diagnosis. (Hardiman, 2017, p. 9).

Trad.: No se dispone de una prueba definitiva para el diagnóstico de ELA, y el diagnóstico es un proceso de investigación clínica para excluir otras posibles causas de los síntomas de presentación y requiere evidencia de progresión de la enfermedad. Sin embargo, la comprensión cada vez mayor de las características extra motoras de la ELA, la presencia de superposición fenotípica con otras enfermedades neurodegenerativas y la identificación de subtipos genéticos y patológicos de ELA pueden confundir el diagnóstico preciso y oportuno.

No existe una sola prueba diagnóstica para la ELA, se realiza mediante la sospecha principalmente ante los síntomas variados y acordes a las características de la patología que ayuden a establecer diagnósticos diferenciales para descartar otras enfermedades que imitan a la ELA mediante un buen examen físico e historia clínica apropiada.

The management of ALS is best achieved by a multidisciplinary approach to care, comprising neurologists, psychologists, nutritionists, pulmonologists, physical therapists, speech therapists and specialized nurses. Multidisciplinary care prolongs survival, reduces the number of hospital admissions, shortens hospital stays and increases quality of life (QOL) of patients with ALS. This finding is likely related to the optimization of pharmacological and non-pharmacological interventions and improved adherence to treatment guidelines. (Hardiman, 2017, p. 11).

Trad.: El manejo de la ELA se logra mejor mediante un enfoque multidisciplinario de la atención, que comprende neurólogos, psicólogos, nutricionistas, neumólogos, fisioterapeutas, logopedas y enfermeras especializadas. La atención multidisciplinaria prolonga la supervivencia, reduce el número de ingresos hospitalarios, acorta las estancias hospitalarias y aumenta la calidad de vida (CV) de los pacientes con ALS. Este hallazgo probablemente esté relacionado con la optimización de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y la mejor adherencia a las pautas de tratamiento.

Al no existir tratamiento definitivo, y saber que es una patología con mal pronóstico, el objetivo principal es evitar las complicaciones, tratar los síntomas que presenta el paciente mediante medidas farmacológicas y no farmacológicas, con el fin de prolongar lo más que se pueda la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante los cuidados necesarios, siempre de la mano con un equipo multidisciplinario.

Antecedentes nacionales

De acuerdo con Fallas:

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad progresiva y de mal pronóstico que provoca debilidad de los músculos voluntarios. La ELA tiene una incidencia de 1 a 3 casos por cada 100000 personas. Ocurre con más frecuencia en hombres y la edad de inicio es en promedio a los 56 años, aunque el rango oscila entre los 20 a

los 80 años. Usualmente es una enfermedad de aparición esporádica, pero el 10% de los casos puede ser de carácter familiar, con una herencia autosómica dominante. (2010, p. 1).

Como menciona esta autora en el artículo, la ELA es una patología con afectación del sistema nervioso, no se considera infrecuente y se sabe que necesita principal atención en los hombres adultos, su edad de inicio es algo poco certero de encasillar a una década específica; sin embargo, se considera que a pesar de que su patogenia que no es del todo conocida se ha logrado entender que en el área de la genética se es responsable de ciertas mutaciones cromosómicas.

La esclerosis lateral amiotrófica se caracteriza clínicamente por una combinación de hallazgos de neurona motora superior e inferior. El inicio de la ELA puede ser tan sutil que a menudo se pasan por alto los síntomas.

Los autores sostienen que para que los pacientes que sean diagnosticados con ELA, deben contar con señales y síntomas de daño de las neuronas motoras superiores e inferiores que no puedan ser atribuidos a otras causas, y según Fallas, la mayoría de las veces el diagnóstico es basado en síntomas que comparten otras afectaciones, por lo cual es importante mantener una vigilancia continua, que permita determinar el tratamiento sintomático para estos pacientes.

El diagnóstico de ELA está basado primordialmente en los síntomas y señales obtenidos en la historia clínica y en el examen neurológico, el cual debe realizarse a intervalos regulares para evaluar si los síntomas están empeorando progresivamente. Ya que los síntomas de la ELA pueden ser similares a aquellos de una gran variedad de otras enfermedades, hay que realizar los exámenes apropiados para descartar la posibilidad de otras enfermedades. (Fallas, 2010, p. 2).

La presentación clínica de la enfermedad es muy variada, pueden aparecer síntomas que afectan específicamente las extremidades inferiores, los pacientes podrían experimentar tropiezos al caminar, tambaleos, dificultad al correr, etc., todo esto se traduce en problemas a nivel motor. Por otro lado, se podrían enfrentar a afecciones a nivel de brazo y manos que a su misma vez dificultan a nivel motor, impidiendo la realización de actividades diarias que requieran destreza manual.

ELA continúa siendo una enfermedad fatal. Se han hecho avances en la última década, pero aún no se cuenta con una terapia efectiva. El riluzole es la única droga aprobada por la FDA para ser utilizada en estos pacientes. El tratamiento continúa siendo paliativo. Sin embargo, es mucho lo que se puede hacer desde el punto de vista integral por estos pacientes y sus familiares. La meta en estos pacientes es lograr un adecuado manejo de los síntomas que se puedan presentar para mejorar su calidad de vida. (Rodríguez, Salas, & Cartín, 2006, p. 2).

Se sabe que es una enfermedad de poco interés por las casas farmacéuticas para la investigación, lo cual no permite brindar mayor variedad en cuanto a un tratamiento farmacológico adecuado. Además de la poca accesibilidad que existe en nuestro país para tener al alcance el único medicamento aprobado.

Debido a la baja expectativa de vida de los que padecen esta patología, es importante mantener una vigilancia en el área emocional del paciente, ya que influye en un alto nivel de sufrimiento y daños psicológicos y para la familia del que la padece, todo esto demanda un cuidado excesivo mientras se sigue desarrollando.

Requiere de mucha empatía por parte de la sociedad, porque esta enfermedad no es tan infrecuente, el problema recae en que es poco conocida.

Definiciones

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, incluida dentro del grupo de enfermedades de la motoneurona, que resulta de la pérdida de neuronas motoras con afectación de la vía corticoespinal, bien a nivel de la primera motoneurona o motoneurona superior (MNS), en córtex y núcleos motores del tronco espinal, o a nivel de la segunda motoneurona o motoneurona inferior (MNI), en la asta anterior de la médula espinal (Alcalde, 2017)

Según Fernández (2010), la ELA es una enfermedad que afecta a personas adultas, de cualquier raza y etnia, y el riesgo de desarrollarla aumenta con la edad, con un pico de incidencia entre los 40–60 años. En un 90–95% de los casos ocurre de forma aleatoria, sin ningún factor de

riesgo asociado. Se desconoce por qué las motoneuronas degeneran en los pacientes con ELA, aunque se han considerado factores genéticos, ambientales y factores relacionados con la edad.

El término esclerosis significa endurecimiento, en este caso de la médula espinal en sus fases avanzadas del padecimiento. La palabra lateral menciona la ubicación del daño y la palabra amiotrófica significa "sin nutrición muscular", que se debe a la pérdida de señales, que los nervios envían en condiciones óptimas a los músculos.

ALS is characterized by motor neuron degeneration and death with gliosis replacing lost neurons. Cortical motor cells (pyramidal and Betz cells) disappear, leading to retrograde axonal loss and gliosis in the corticospinal tract. This gliosis results in the bilateral white matter changes sometimes seen in the brain magnetic resonance imaging (MRI) of patients with ALS. The spinal cord becomes atrophic. The ventral roots become thin, and there is a loss of large, myelinated fibers in motor nerves. The affected muscles show denervation atrophy with evidence of reinnervation such as fiber type grouping. (Martin, 2000)

Patología neuromuscular

Es aquella que afecta al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal. El conjunto de trastornos es muy numeroso y viene marcado por la heterogeneidad. Se clasifican en función de la localización de la lesión: enfermedades de motoneurona, radiculopatías, plexopatías, neuropatías, enfermedades de la unión neuromuscular y, por último, enfermedades musculares (Camacho, 2018).

	Hereditarias	Adquiridas
Enfermedades de motoneurona	Atrofia muscular espinal Paraparesia espástica familiar	Esclerosis lateral amiotrófica Poliomielitis
Enfermedades de nervio periférico	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Neuropatía con susceptibilidad a las parálisis por presión Neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas Neuropatías hereditarias motoras distales	Síndrome de Guillain-Barré Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante Neuropatías metabólicas Neuropatías tóxicas/por fármacos Neuropatías carenciales Neuropatías paraneoplásicas
Enfermedades de la unión neuromuscular	Síndromes miasteniformes congénitos	Miastenia gravis Síndrome de Eaton-Lambert Botulismo
Enfermedades musculares	Distrofias musculares - Distrofia miotónica - Distrofia facio-escápulo humeral - Distrofinopatías (DMD, DMB) - Distrofias de cinturas - Distrofias musculares congénitas Miopatías congénitas Miopatías distales Miopatías mitocondriales Miopatías metabólicas	Miopatías inflamatorias Miositis víricas Miopatías tóxicas/por fármacos Miopatías secundarias a trastornos endocrinológicos

DMB: distrofia muscular de Becker; DMD: distrofia muscular de Duchenne.

Figura 1. Impacto de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares.

Fuente: Camacho, 2018.

Motoneurona

Neuronas productoras de estímulos inductores de contracción muscular, las neuronas motoras superiores están localizadas en la corteza motora precentral y las inferiores están ubicadas en los núcleos motores del tronco y la asta anterior de la médula espinal (Camacho, 2018).

La afectación de motoneurona superior

La debilidad muscular que se produce por la pérdida del control inhibitorio que ejerce la vía corticoespinal sobre la motoneurona inferior (que inerva la musculatura antagonista) se manifiesta como torpeza y menor destreza motora, espasticidad (por ausencia de la relajación de musculatura antagonista) y rigidez en navaja afectando a musculatura anti gravitatoria (Alcalde, 2017).

A la exploración física, lo característico es encontrar la hiper reflexia con aumento del área reflexológica, reflejos policinéticos (una percusión produce varias contracciones) y presencia de reflejos patológicos como Babinski (Alcalde, 2017).

La afectación de motoneurona inferior

El síntoma más relevante es la debilidad muscular y se manifiesta con la pérdida de más del 50% de neuronas motoras. Se destacan la atrofia muscular por denervación, que puede objetivarse en la eminencia tenar (mano siniesca), músculos interóseos, mano en garra), lengua y pie caído.

A la exploración física se observa hipotonía, arreflexia, calambres musculares y fasciculaciones, uno de los hallazgos más características de la ELA sin ser patognomónico de la enfermedad (Alcalde, 2017).

Neuronas motoras superiores (cortical)	Neuronas motoras inferiores (bulbar o espinal)
Torpeza y lentitud	Debilidad muscular
Espasticidad	Atrofia muscular
Hiperreflexia	Fasciculaciones
Reflejos patológicos	Calambres
Labilidad emocional	Hipotonía muscular e hiporreflexia

Figura 2. Signos y síntomas en función de las motoneuronas afectadas.

Fuente: Del Olmo, 2018.

Patogenia

Parálisis bulbar

Es la enfermedad de neurona motora más frecuente del adulto. Se trata de una enfermedad debilitante, progresiva, de carácter neurodegenerativo, secundaria a la afectación de las neuronas motoras superiores que están localizadas en la corteza motora precentral e inferiores, localizadas en los núcleos motores del tronco y la asta anterior de la médula espinal (Camacho, 2018).

La parálisis bulbar muestra característicamente una electromiografía normal en los primeros meses o años de enfermedad, y hasta un 20% de los pacientes con ELA pueden presentar caídas

en los potenciales sensitivos en los electromiogramas (EMG). Por ello, un EMG normal o con datos atípicos no es incompatible con un diagnóstico de enfermedad de motoneurona cuando la sospecha clínica está bien fundada.

Gliosis

ALS is characterized by motor neuron degeneration and death with gliosis replacing lost neurons. Cortical motor cells (pyramidal and Betz cells) disappear, leading to retrograde axonal loss and gliosis in the corticospinal tract. This gliosis results in the bilateral white matter changes sometimes seen in the brain magnetic resonance imaging (MRI) of patients with ALS. (Maragakis, 2021)

Como menciona Hardiman (2017),

Microscopic examination usually reveals a depletion of $\geq 50\%$ of spinal motor neurons and diffuse astrocytic gliosis and microglial infiltration in the grey and white matter of the spinal cord. Axonal loss, gliosis and myelin pallor are observed in the corticospinal tracts, and astrocytic gliosis is usually observed in the motor cortex, together with a variable depletion of upper motor neurons. (p. 4).

Glutamato

Según indica Riancho (2019), el glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el SNC. Tras la liberación del glutamato y su interacción con el receptor postsináptico, los estímulos excitadores desaparecen con la retirada del neurotransmisor de la hendidura sináptica, gracias a los transportadores receptores de glutamato. Hasta la fecha, varios estudios sugieren que la excitotoxicidad juega un papel patogénico en la ELA, en algunos pacientes con ELA se han detectado niveles elevados de glutamato en líquido cefalorraquídeo.

Factores genéticos

Según Alcalde (2017) hasta el 10-15% de los afectados por la enfermedad presentan al menos dos familiares de primer o segundo grado afectados (ELA familiar) frente al 90% restante (ELA esporádica). Los patrones de herencia varían en función de la mutación, aunque con frecuencia se trata de una herencia mendeliana con alta penetrancia. Se han descrito al menos unos 15 genes asociados.

Subtipo de enfermedad	Gen	Locus	Proteína
ELA 1	SOD 1	21q22.11	Superóxido dismutasa 1
ELA 2 (forma juvenil)	ALS2	2q33-q35	Alsina
ELA 3 (autosómica dominante)	No documentado	18q21	No documentado
ELA 4 (infantojuvenil, progresión lenta, parálisis bulbar y musculatura respiratoria)	SEXT	9q34	Probable senataxina helicasa
ELA 5	No documentado	15q15.1-q21.1	No documentado
ELA 6	FUS	16p11.2	Fusionada en sarcoma
ELA 7	No documentado	20p13	No documentado
ELA 8	VAPB	20q13	Proteína B y C de membrana asociada a vesícula (VAMP)
ELA 9	ANG	14q11.1-q11.2	Angiotensina
ELA 10	TARDBP	1p36.22	Proteína 43 TAR de unión a DNA
ELA 11	FIG4	6q21	Fosfato de polifosfoinositida
ELA 12	OPTN	10p14	Optneurina
ELA 13	ATXN2	12q23-q24.1	Ataxina 2
ELA X	UBQLN2	Xp11.21	Ubiquitina 2
ELA con demencia frontotemporal	C9orf72	9p21.1	Proteína C9orf72 no caracterizada
ELA con miositis por cuerpos de inclusión	VCP	9p13	ATPasa transicional de retículo endoplásmico

ATP: adenosín trifosfato; ELA: esclerosis lateral amiotrófica.
Adaptado de Hardiman O et al²².

Figura 3. Genes conocidos por su implicación en la esclerosis lateral amiotrófica

Fuente: Alcalde, 2017.

Isoenzima 1 de la Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD).

De acuerdo con Alcalde (2017), la SOD 1 (cromosoma 21) es una de las tres isoenzimas de SOD responsable de la conversión de radicales libres a moléculas de O₂ y peróxido de hidrógeno. Se han identificado más de 170 mutaciones en ELA, sobre todo con herencia autosómica dominante.

TAR DNA binding protein (TARDBP).

En condiciones normales, el gen TARDBP codifica la proteína TDP 43, localizada en el núcleo y que actúa como una proteína de unión a DNA y RNA, relacionada con la transcripción y procesamiento del RNA, y la estabilidad del RNA mensajero. Sus 30 mutaciones codificadas (5% de ELA familiar y 1% de la esporádica) conllevan fosforilación anormal y acúmulo en inclusiones citoplasmáticas ubiquitinadas de motoneuronas de pacientes con ELA familiar, esporádica y demencia frontotemporal (Alcalde, 2017).

Manifestación clínica

Disnea

Indica Alcalde (2017) (en más de la mitad de los casos), que para el alivio pueden usarse benzodiazepinas (sobre todo si asocia ansiedad); opiáceos (morfina), asociada a midazolam en caso de mal control nocturno; clorpromazina si hay agitación importante, y oxigenoterapia según cada caso (teniendo en cuenta que en el caso de hipoventilación puede acelerar el coma hipercápnico).

Sialorrea

Mal cierre de labios, pobre control postural de la cabeza, pérdida de la autonomía sobre la deglución), con riesgo de estomatitis e infecciones fúngicas: amitriptilina (25-50 mg, 2-3 veces al día, inicio nocturno), atropina sublingual en gotas, butilescopolamina, antihistamínicos, etc. Si todo fracasa, se puede infiltrar toxina botulínica en las glándulas salivales para disminuir el exceso de salivación (Alcalde, 2017).

Aumento de secreciones respiratorias

Presentes en un 100% en fase final, para lo que puede utilizarse butilescopolamina (buscapina) subcutánea, además de los fármacos de elección para el manejo de la disnea, que es una de sus consecuencias (Alcalde, 2017).

Dolor y calambres musculares

De etiología multifactorial (espasticidad, calambres, contracturas, inmovilidad) y cuyo manejo debe iniciarse siguiendo la escalera analgésica de la OMS, empezando el tratamiento con analgésicos, que pueden combinarse con relajantes musculares o anti espásticos (Alcalde, 2017).

Como menciona Alcalde (2017) en el artículo se presenta en un 40-70% en fases avanzadas, más por inmovilización o deformidades articulares que por la propia enfermedad. Puede tratarse con fisioterapia, diazepam, analgésicos menores o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) asociados o no a relajantes musculares, anti espásticos o inyecciones de toxina botulínica.

Espasticidad

Debe tratarse de forma lenta y progresiva para evitar empeorar la disfagia o la función ventilatoria. Se recomienda baclofeno (15 mg/día en tres tomas), tizanidina (6-24 mg/día) y fisioterapia (Alcalde, 2017).

Estreñimiento

Más por inmovilidad y efecto farmacológico. Se debe realizar un tacto rectal para descartar impactación fecal, aumentar la ingesta de líquido y uso de laxantes estimulantes de peristaltismo (senósidos), osmóticos (lactulosa) o de acción local (enemas, supositorio de glicerina) (Alcalde, 2017).

Manifestación neuropsiquiátrica

Depresión, labilidad emocional

Más frecuente al inicio de la enfermedad sin correlación entre los síntomas y la duración de la enfermedad ni la pérdida de capacidades físicas. La depresión mayor es poco frecuente, sin aumentar en las fases avanzadas ni terminales. Los antidepresivos más utilizados son amitriptilina e ISRS. A una dosis de 50-75 mg/día de amitriptilina, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), y si fracasan, levodopa (control de risa y llanto espasmódicos) (Alcalde, 2017).

Insomnio

Menciona Alcalde (2017) que se presenta en un 50%, se trata con amitriptilina, hipnóticos (zolpidem) o benzodiacepinas (diazepam, lorazepam).

Diagnóstico

Según Hardiman (2017):

No definitive test for the diagnosis of ALS is available, and diagnosis is a process of clinical investigation to exclude other possible causes of the presenting symptoms and requires evidence of disease progression. However, the growing understanding of the extra-motor features of ALS, the presence of phenotypic overlap with other neurodegenerative diseases and the identification of genetic and pathological subtypes of ALS can confound accurate and timely diagnosis. (p. 9).

Es fundamentalmente clínico, basado en los criterios de El Escorial, desarrollados en 1994 y revisados en 1998 bajo la denominación de Airlie con apoyo de pruebas electrofisiológicas y la exclusión mediante pruebas de laboratorio, de neuroimagen y/o estudio de líquido cefalorraquídeo de otros procesos que podrían “simular” o explicar los hallazgos clínicos o electrofisiológicos encontrados (Alcalde, 2017).

Criterios	El diagnóstico de ELA requiere	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico probable	Diagnóstico posible	Diagnóstico de sospecha
De El Escorial (1994)		Signos de MNS + MNI en tres regiones		Signos de MNS + MNI (Airlie contempla tanto los clínicos como los electrofisiológicos en una región espinal)	Signos de MNI en 2-3 regiones
De Airlie (1998)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Signos/síntomas de MNS 2. Signos/síntomas de MNI 3. Curso progresivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Los de El Escorial • Signos MNS + MNI (clínicos o electrofisiológicos) en región bulbar y 2 espinales 	Signos (tanto clínicos como electrofisiológicos de MNS + MNI en dos regiones, con signos de MNS rostral a los de MNI)	Signos de MNS en dos o más regiones Signos MNI rostral a los de MNS	No aplicables

Figura 4. Criterios diagnósticos para la esclerosis lateral amiotrófica.

Fuente: Alcalde, 2017.

Pruebas de laboratorio	Estudios de imagen
<ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica completa con glucosa, función renal, hepática y tiroidea, iones (sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo), creatina cinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) • Ácido fólico y vitamina B₁₂ • Hemograma completo • Reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) • Electroforesis e inmunoglobulinas séricas • Pruebas no treponémicas: VDRL (<i>venereal disease research laboratory</i>) • Serología de <i>Borrelia</i>, VIH y estudio de celiaca cuando esté indicado 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía posteroanterior y lateral de tórax • Tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (craneal, cervical, torácica, lumbar) <p>Estudio de líquido cefalorraquídeo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuento celular, proteínas, glucosa • Si está indicado: bandas oligoclonales <p>Neurofisiología</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfología de la unidad motora • Velocidad y presencia de bloqueo focal de conducción nerviosa • Amplitudes sensitivas y motoras • Signos de denervación

Figura 5. Pruebas indicadas ante la sospecha de esclerosis lateral amiotrófica.

Fuente: Alcalde, 2017.

Para poder realizar el diagnóstico es necesaria la presencia de los siguientes signos de afectación: la degeneración de las motoneuronas inferiores, según los criterios clínicos y electrofisiológicos; degeneración de las motoneuronas según el examen neurológico, y progresión de los síntomas o los signos en la región afectada, o extensión hacia otras regiones.

Electromiografía

Ya que los síntomas de la ELA pueden ser similares a aquellos de una gran variedad de otras enfermedades, hay que realizar los exámenes apropiados para descartar la posibilidad de otras enfermedades. Una de estas pruebas es la electromiografía para detectar la actividad eléctrica en los músculos y cuyos hallazgos de la EMG pueden apoyar el diagnóstico de ELA (Fallas, 2010).

Según Alcalde (2017), los hallazgos patológicos típicos observados en el estudio electromiográfico comprenden la evidencia de denervación activa (en forma de ondas agudas positivas, fibrilaciones y potenciales de fasciculación) y denervación crónica (potenciales grandes de unidad motora que no pueden explicarse por la lesión de un solo nervio, raíz o plexo). Los potenciales de fibrilación y las ondas positivas agudas pueden no desarrollarse hasta que no se produce la pérdida de un tercio de las motoneuronas, aunque su presencia en músculos clínicamente normales puede facilitar un diagnóstico precoz.

La resonancia magnética

Según describe Fallas (2010), la resonancia magnética a menudo es normal en pacientes con ELA, pero es posible que revele problemas que puedan estar causando los síntomas, como un tumor en la médula espinal, una hernia discal cervical o espondilosis cervical.

Otros diagnósticos diferenciales deben excluirse, ya que este estudio no es específico de esta patología.

Tratamiento

Riluzole

Is a derivative of benzothiazole, a bicyclic ring compound, which comprises a benzene ring, fused to a five-membered ring containing one nitrogen and one sulfur atom. Benzothiazole derivatives were first identified as potential muscle relaxants in clinical medicine during the 1950s. Research into benzothiazole derivatives subsequently subsided, although interest was re-ignited with identification of the anti-convulsant properties of riluzole during the 1980s. In addition to exhibiting anti-convulsant activities, benzothiazole derivatives have demonstrated antitumour, anti-microbial, anti-helminthic, anti-leishmanial, anti-inflammatory and psychotropic properties. More specifically, 2-aminobenzothiazoles, the subclass of which riluzole is a derivative, have been used in the treatment of diabetes, epilepsy, inflammation, analgesia, tuberculosis and viral infections. (Cheah, 2010, p. 5).

“Riluzole is the only drug to prolong survival for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and, at a dose of 100 mg, was associated with a 35% reduction in mortality in a clinical trial” (Fang, 2018, p. 1).

Es el único que a dosis diarias de 100 mg parece haber demostrado prolongar la supervivencia 2-3 meses. Un incremento de dosis solo tenía como consecuencia un mayor número de efectos secundarios: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, mareo y somnolencia. Se ha descrito la elevación de transaminasas (hasta cinco veces de alanina aminotransferasa) sin gran trascendencia clínica (transitoria y reversible), por lo que se recomienda realizar pruebas de

función hepática antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante los tres primeros meses y posteriormente trimestral (Alcalde, 2017).

Rehabilitación con técnicas del concepto Bobath

Técnicas basadas en dos principios fundamentales, el de inhibir el tono anormal mediante la utilización de determinadas posturas y el de facilitar las reacciones automáticas deseadas mediante la enfatización en la calidad del movimiento, la búsqueda de resultados de larga duración y la realización de un programa individual para cada paciente, movilizaciones pasivas, etc., y contar con el apoyo de familiares o cuidadores y profesionales sanitarios con experiencia y sensibilidad para tratar adecuadamente al enfermo en cada fase de la enfermedad (Fernández, 2010).

La terapia física debe incluir el ejercicio aeróbico de bajo impacto, como caminar, nadar, o andar en una bicicleta estacionaria, para fortalecer los músculos no afectados, mejorar la salud cardiovascular y ayudar a los pacientes a combatir la fatiga y la depresión (Fallas, 2010).

Cuidados paliativos

Tiene como objetivo básico el control de los síntomas, el apoyo emocional al paciente y su familia y su bienestar y calidad de vida, respetando en todo momento la autonomía del paciente (Alcalde, 2017).

CAPÍTULO III

Marco metodológico

Enfoque de la investigación

El desarrollo y enfoque de la investigación tendrá el enfoque cualitativo de manera exclusiva. Se realizó la selección de un total de 17 artículos, los cuales comprenden revisiones de publicaciones y artículos de entidades internacionales, con la intención de analizar y desarrollar un análisis bibliográfico de la patología.

Diseño de la investigación

Con base en el enfoque de la investigación que se va a hacer en forma cualitativa, el bosquejo de la indagación se va a hacer exclusivamente bajo la normativa mundial estandarizada con el diseño elegido, tipo narrativo ya que las historias ayudan a comprender el problema, investigación-narración porque se necesita resolver la problemática y realizar un cambio, fenomenológico que se busca entender con las experiencias de las personas, un fenómeno y etnográfico que pretende describir, entender y explicar un sistema social.

Elaboración de las fuentes de información

Tabla 2. *Fuentes de información.*

Document o de consulta	Título	Autor(es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de origen de la publicación
1 Up to Date	Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis	Nicholas J Maragakis, MD Néstor Galvez- Jimenez,	2021	Valoración epidemiológica y	Valoración de los factores de riesgo sobre la incidencia y de relevancia en la enfermedad	USA

2	Pub Med	Clinical Course of Amyotrophic Lateral Sclerosis according to Initial Symptoms: An Analysis of 500 Cases	Jang Woo Lee, Seong Woong Kang, Won Ah Choi	2021	Valoración diagnóstica	Valoración de un estudio acerca de los distintos datos clínicos para una mayor orientación diagnóstica	Korea
3	Pub Med	In vitro and in vivo models of amyotrophic lateral sclerosis: an updated overview	Auderlan M Gois, Deise M F Mendonça, Marco Aurelio M Freire, Jose R Santos	2020	Valoración genética y epidemiológica	Valoración de la relación genética y epidemiológica para un posible diagnóstico precoz	USA
4	Pub Med	Environmental and Occupational Risk Factors of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study	Tommaso Filippini, Marina Tesauro, Maria Fiore, Carlotta Malagoli, Michela Consonni, Federica Violi, Laura Iacuzio, Elisa Arcolin, Gea Oliveri Conti, Antonio Cristaldi, Pietro Zuccarello, Elisabetta Zucchi, Letizia Mazzini, Fabrizio Pisano, Ileana Gagliardi, Francesco Patti, Jessica Mandrioli, Margherita Ferrante, Marco Vinceti	2020	Valoración factores de riesgo	Valoración de diversas características que orientan a determinar la patología	USA

5	Pub Med	Study of Occupational Chromium, Iron, and Nickel Exposure and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Denmark	Aisha S. Dickerson, Johnni Hansen, Ole Gredal and Marc G. Weisskopf	2020	Valoración de factores de riesgo	Valorar posibles elementos específicos que podrían determinar posible origen de la patogénesis	USA
6	Science Direct Neurología a	¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica	J. Riancho, I. Gonzalo, M. Ruiz-Soto, J. Berciano.	2019	Valoración patogénica	Valoración sobre procesos celulares	España
7	Science Direct Radiología	Neuroimagen y ensayos clínicos con células madre en la esclerosis lateral amiotrófica: perspectivas de presente y futuro	J.M. García Santos, M. García Martínez-Lozano, C. Vázquez Olmos, M. Blanquer	2019	Valoración de neuroimagen	Valoración de clínica y evolución de la enfermedad con posible alternativa diagnóstica	España
8	Scopus	Esclerosis lateral amiotrófica: La evaluación de la insuficiencia muscular inspiratoria.	Juana Martínez-Llorens y Ana Balañá Corberó	2019	Valoración clínica	Valoración de un síntoma específico, el cual ayuda en la evolución de la enfermedad	España

9	Pub Med	Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study	Fang, T., Al Khleifat, A., Meurgey, J. H., Jones, A., Leigh, P. N., Bensimon, G., & Al-Chalabi, A.	2018	Valoración del tratamiento	Valoración del tratamiento farmacológico sobre la enfermedad, en sus distintos estadios	London
10	Scielo	Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica: resumen de recomendaciones	M ^a Dolores del Olmo García, Nuria Virgili Casas, Ana Cantón Blanco, Francisca Margarita Lozano Fuster, Carmina Wandenberghe, Victoria Avilés, Rosana Ashbaugh Enguídanos, Isabel Ferrero López, Juan Bautista Molina Soria, Juan Carlos Montejo González, Irene Bretón Lesmes, Julia Álvarez Hernández, José Manuel Moreno Villares	2018	Valoración nutricional	Importante relación con una valoración integral	España

1	Science	Informe de la	A. Camacho, J.	2018	Valoración	Importancia en la	España
1	Direct	Fundación	Esteban, C. Paradas,		epidemiológ	incidencia de la	
	Neurología	Española del			ica	patología	
		Cerebro sobre el					
		impacto social de					
		la esclerosis					
		lateral amiotrófica					
		y otros trastornos					
		neuromusculares					
1	Science	Análisis del	J.F. Vázquez-Costa,	2018	Valoración	Importancia de un	España
2	Direct	trayecto y retraso	M. Martínez-Molina,		diagnóstica	diagnóstico precoz	
	Neurología	diagnóstico de los	M. Fernández-Polo,			y oportuno.	
		pacientes con	V. Fornés-Ferrer, M.				
		esclerosis lateral	Frasquet-Carreraa y				
		amiotrófica en la	T. Sevilla-Mantecóna,				
		Comunidad					
		Valenciana					
1	Science	Relevancia del	N. Álvarez, L. Díez,	2018	Valoración	Valoración de los	España
3	Direct	síndrome	C. Avellaneda, M.		clínica	síntomas presentes	
	Neurología	piramidal en la	Serra, M.Á. Rubio			en su gran mayoría	
		esclerosis lateral					
		amiotrófica.					
1	Zlibrary	Amyotrophic	Orla Hardiman,	2017	Valoración	Valoración de	Irlanda
4	articles	lateral sclerosis	Ammar Al-Chalabi,		genética	factores de riesgo	
			Adriano Chio, Emma				
			M. Corr,				
			Giancarlo Logroscino,				
			Wim Robberecht,				
			Pamela J. Shaw,				
			Zachary Simmons				

			and Leonard H. van den Berg				
1 5	Scielo	Ingesta dietética y estado de zinc en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica	Heloisa Fernanda Lopes da Silva, Acsa Nara de Araújo Brito, Erika Paula Silva de Freitas, Mário Emílio Teixeira Dourado Júnior, Karine Cavalcanti Maurício de Sena-Evangelista and Lúcia Leite-Lais	2017	Valoración nutricional	Valoración de un aporte a la dieta de los pacientes con ELA	Brasil
1 6	Science Direct, Formación Médica Continuad a en Atención Primaria,	¿Qué sabemos de la esclerosis lateral amiotrófica?	Silvia Alcalde Muñoz, y Elena Pejenaute Labari	2017	Valoración histórica	Valoración sobre el inicio de la enfermedad y su relevancia actualmente	España
1 7	Binass Revista médica de costa rica y Centroamé rica	Esclerosis lateral amiotrófica	Melissa Fallas Sanabria	2010	Datos diagnósticos	Datos que ayudan para un buen manejo y tratamiento adecuado de la enfermedad	Costa Rica
1 8	Elsevier	Esclerosis lateral amiotrófica: un	M.J. Fernández- Leronesa, A. de la Fuente-Rodríguez	2010	Valoración históricos	Conocer el origen de la patología	

		diagnóstico incierto				
1 9	Binass	Incidencia de esclerosis lateral amiotrófica	Pilar Rodríguez- Paniagua, Isaías Salas- Herrera, Mayra Cartín- Brenes	2006	Valoración del tratamiento	Valoración sobre las posibles alternativas de tratamiento.

Fuente: elaboración propia.

Tipo de muestra

En esta tesis de revisión bibliográfica se utilizó el enfoque de tipo cuantitativo y el muestreo que se llevó a cabo por medio del análisis de todos los antecedentes extraídos de artículos o publicaciones científicas internacionales, es de tipo no probabilístico.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Se incluyen los pacientes de países de Europa como España e Irlanda, países de Centroamérica como Costa Rica, de Norteamérica como USA, países de Suramérica como Brasil. También se incluye población adulta, mayor de 18 años y pacientes en edad geriátrica, pacientes del área de neurología, fisiatría, neumología, nutrición y otras áreas de la salud relacionadas con los síntomas.

Criterios de exclusión

- Se excluye de esta revisión bibliográfica todo artículo publicado antes del 2017.

Unidad de análisis

La unidad de análisis que se aplica para esta revisión bibliográfica es cualitativa.

Tabla 3. *Investigación con enfoque cualitativo.*

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Conocer la patogenicidad de la enfermedad, y las	Describir el desarrollo	Enfermedad Lateral Amiotrófica	Enfermedad neurodegenerativa	Pubmed Science Direct	A

complicaciones
clínicas que
presentan los
pacientes, con la
finalidad de
realizar un
diagnóstico
certero y
oportuno.

de la
enfermedad

Identificar los
diversos
tratamientos
existentes para la
enfermedad de
esclerosis lateral
amiotrófica y
determinar cuáles
son más aptos
para el paciente
según su
sintomatología
clínica.

Indagar en
los diversos
tratamientos
que existen

Tratamientos
farmacológicos
y no
farmacológicos

Tratamiento

Science
Direct
Pubmed

B

Plantear si existe relación entre el diagnóstico temprano y oportuno para evitar complicaciones de la patología.	Desarrollar posible beneficio en el diagnóstico precoz	Agravamiento clínico	Signos y síntomas	Science Direct Pubmed	C
Mencionar cuáles son las variables genéticas y epidemiológicas que más influyen en la aparición de la enfermedad.	Identificar los avances de los estudios en genética para un beneficio de los pacientes.	Variabilidad de estudios genéticos y su epidemiología	Genética	Pubmed	D

Fuente: elaboración propia.

Procedimiento de recolección y análisis de datos

El procedimiento de recolección de datos se realizó de la siguiente manera:

- ScienceDirect es un sitio web que proporciona acceso a una gran base de datos de búsqueda científica y médica.
- Pubmed, a través de este buscador es posible acceder a referencias bibliográficas y resúmenes de estos artículos de investigación biomédica, ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.
- BINASS, ente rector del Sistema de Servicios Bibliotecarios, Documentación e Información de la CCSS, coordinación de un sistema de información constituido por las bibliotecas de los diferentes hospitales, con el fin de lograr un mejoramiento en los servicios de información.

- Scopus es una base de datos bibliográfica de resúmenes y citas de artículos de revistas científicas, producida por Elsevier, empresa de análisis informativo global que ayuda a hacer progresos científicos, avanzar en la asistencia sanitaria y mejorar su rendimiento.

CAPÍTULO IV

Análisis de resultados

Desarrollar y establecer los factores de riesgo que inducen la aparición de la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica y precipitan el proceso de la evolución de los síntomas clínicos.

- Indica Hardiman (2017) que la ELA ha sido reportada con mayor frecuencia entre grupos de atletas que en la población general, recalcando que si la actividad física es un factor de riesgo para ALS aún no está del todo claro, porque datos de un estudio en el Reino Unido sugirieron que las personas con ELA tenían tasas más altas de actividad física premórbida, pero dos estudios europeos sugirieron que esta característica no causaba ningún efecto negativo o un efecto protector sobre la patología, a diferencia de Maragakis (2021), quien señala que los únicos factores de riesgo establecidos para la ELA son la edad y los antecedentes familiares, y también que cierta evidencia sugiere que fumar cigarrillos también es un factor de riesgo para la ELA, al mismo tiempo, Filippini (2020) ha informado una mayor frecuencia de ELA entre atletas en comparación con la población general, lo que sugiere que el trauma asociado a la actividad física puede aumentar el riesgo de enfermedad.
- En la publicación de Filippini (2020), se han investigado varios factores ambientales y ocupacionales, aunque se recalca que las evidencias aún son frágiles. Se estudió que el hábito de fumar, el servicio militar, la exposición a campos electromagnéticos, cianotoxinas y agentes químicos como pesticidas y solventes podrían tener una asociación con la enfermedad.

También se menciona la exposición de metales pesados, elementos como plomo, particularmente asociado a actividades ocupacionales y esto parece estar respaldado por una fuerte evidencia epidemiológica. A su vez, Maragakis (2021) sugiere que los pacientes expuestos a minería, construcción, agricultura, pesca y silvicultura, donde presentan una exposición a toxinas, es más probable que presenten una mortalidad para ELA más baja, a diferencia de los pacientes con tasa de mortalidad alta que se dedican a ocupaciones socioeconómicas más altas, por ejemplo, educación, computación, leyes, entre otras, donde la exposición a toxinas es poco probable.

Es importante mencionar que este autor comenta sobre la exposición al mercurio, plomo y aluminio (exposición a metales pesados, sobre posible factor de riesgo, en la etiología de la ELA) donde sigue siendo controvertida.

Se comenta como posible factor de riesgo en una población específica (el personal militar) tras compartir durante muchas décadas de servicio militar, la inhalación de plomo en aerosol utilizado en operaciones, la constante exposición al pesticida DEET, las constantes lesiones traumáticas, algunas infecciones virales y actividad física intensa podrían ser considerados como factores de riesgo, pero la confirmación de estos factores está a la espera de más estudios. De manera similar, Filippini (2020) comenta que la exposición ambiental al metaloide selenio en su forma inorgánica se ha relacionado con una mayor incidencia de ASL.

Sin embargo, comenta Filippini (2020) que varias limitaciones dificultaron la identificación de factores con una alta certeza de evidencia debido al número y tamaño limitados de los estudios que investigaron estos factores de riesgo ambientales, las dificultades de realizar investigaciones sobre la enfermedad neurológica y el alto costo con el número limitado de investigaciones basadas en la población.

Conocer la patogenia de la enfermedad y las complicaciones clínicas que presentan los pacientes, con la finalidad de realizar un diagnóstico certero y oportuno.

- En el artículo de Camacho (2018) hace mención a que, aunque típicamente aparece de forma esporádica esta patología, entre un 5 a un 10% de los casos presentan agrupamientos familiares, la mayoría de las veces siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante (pero también descritas con un patrón autosómico recesivo y ligado al sexo dominante). Se recalca la ELA se considera un trastorno genético complejo con un patrón de herencia mendeliano en algunos casos, pero sin antecedentes familiares discernibles en el resto y es probable que lleve una serie de variantes “en riesgo” que interactúan con factores ambientales a través de una serie de pasos teóricos que conducen a la manifestación de la enfermedad, la interacción de factores ambientales que conducen a los pasos restantes aún no se han definido, indica Hardiman (2017) en su estudio.
- Según menciona Camacho (2018), la edad media de inicio se encuentra entre los 60-69 años, con un pico de incidencia a los 70-75 años y una disminución de la incidencia en edades superiores, además que la incidencia en los varones es ligeramente superior a la de

las mujeres, pero en los estudios en afroamericanos esta diferencia se invierte; por otro lado, Álvarez(2018) menciona que de 130 pacientes diagnosticados de ELA, la edad de presentación es de 66 años, representado por género en un 51,5% varones y 48,5% mujeres.

A su misma vez, en el artículo de Riancho (2019) se menciona que aunque hay casos descritos a partir de la segunda y tercera décadas de la vida, la incidencia máxima de enfermedad se sitúa entre los 60 y 70 años.

Este mismo autor explica que dentro de los casos de ELA se distinguen dos grandes grupos: un primer grupo que representa entre un 5 y un 10% de los casos en el que los pacientes afectos muestran agregación familiar, habitualmente con un patrón de transmisión mendeliana autosómica dominante (ELA familiar) y por otro lado, aquellas otras formas en las que no se encuentra una clara historia familiar y a las que se le presupone un origen esporádico.

- En cuanto a la forma de inicio por localización, un tercio de los pacientes se inician de forma bulbar, con otros 2/3 de forma espinal (repartidos equitativamente entre inicio en los miembros superiores o inferiores). Un pequeño grupo de casos presenta un inicio generalizado o respiratorio como indica Camacho (2018) en su estudio, pero los casos espinales presentaron un mayor retraso en su diagnóstico, independientemente de la edad, la tasa de progresión y el sistema en el que fueron estudiados, esta diferencia puede atribuirse por un lado a un mayor porcentaje de pruebas innecesarias en casos espinales (55%) respecto a bulbares (40%) (Vázquez-Costa, 2018).
- Las formas de inicio en miembros superiores parecen ser más fáciles de identificar. Como muestra de ello, fueron los pacientes mejor orientados por el médico de cabecera y, por tanto, fueron derivados con menor frecuencia a especialistas distintos del neurólogo. Además, una vez llegaron a Neurología se diagnosticaron más pronto y con menor porcentaje de errores diagnósticos (Vázquez-Costa, 2018).

Cuando se menciona los casos de inicio bulbar, es importante recalcar que estos poseen la característica de una progresión rápida, lo que favorece un diagnóstico oportuno y preciso, el diagnóstico de ELA se hace de manera objetiva cuando este es de inicio bulbar y los pacientes presentan sintomatología de inicio en miembros inferiores, por lo general, los médicos incurren a errores en el diagnóstico debido a que realizan pruebas innecesarias por la simulación de otras patologías relacionadas con el área de traumatología y ortopedia.

- La ELA es la enfermedad más común de las enfermedades de la motoneurona. Su incidencia global es de 1,5 a 2,7 nuevos casos/100.000 habitantes/año, con una prevalencia media de 2,7 a 7,4 casos/100.000 habitantes. En España, según la Sociedad Española de Neurología, se diagnostican tres nuevos casos cada día, lo que supone una incidencia anual de 1/100.000 habitantes y una prevalencia de 3,5/100.000 (Del Olmo, 2018) y según se menciona en el artículo de Camacho (2018), la prevalencia, medida dependiente de la supervivencia y, por lo tanto, sujeta a modificaciones con el desarrollo de nuevas formas de tratamiento, es baja por la alta mortalidad de la enfermedad, oscilando en los distintos estudios entre 2 a 5 casos por 100.000 habitantes.

Identificar los diversos tratamientos existentes para la enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica y determinar cuáles son más aptos para el paciente según su sintomatología clínica.

- Solo existe un tratamiento aprobado por la FDA, llamado riluzole (rilutek). Este medicamento prolonga la sobrevida en un 10% y disminuye moderadamente la progresión de la enfermedad, según menciona Fallas (2010), pero actualmente menciona Fang (2018) en su artículo, que el riluzol, potente fármaco antagonista glutamatérgico, es el único fármaco que prolonga la supervivencia de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con una dosis de 100 mg, asociado a una reducción del 38,6% en la mortalidad y una mejora del 35% en la supervivencia.

Se señala en este artículo de Fang (2018) que cuando el riluzol se identificó por primera vez como un tratamiento beneficioso para ALS, su uso en varios sistemas de atención de la salud fue controvertido, porque el beneficio de supervivencia se consideró pequeño, mientras que el costo del medicamento se consideraba muy alto.

- Actualmente, para el diagnóstico de disfunción muscular inspiratoria se usan parámetros funcionales obtenidos de la espirometría forzada. El más frecuentemente usado es la capacidad vital forzada (FVC), que se ha descrito como un magnífico predictor de la progresión de la enfermedad y de la supervivencia. Sin embargo, otros autores han descrito que entre el 65 y el 75% de los pacientes con ELA con una FVC normal presentan

disfunción muscular inspiratoria determinada mediante la medición de la fuerza muscular (Martínez-Llorens, 2019).

Los autores sostienen que la correcta valoración de la función muscular inspiratoria es importante para indicar el tratamiento que se ha demostrado más eficaz para la supervivencia de los enfermos. No existe una prueba ideal para valorar esta función, por lo que debemos valernos de la combinación de varios indicadores, teniendo en cuenta las disfunciones concretas de cada paciente en el curso de la enfermedad.

Menciona Alcalde (2017) que los problemas respiratorios constituyen la principal causa de ingreso hospitalario y de mortalidad en los enfermos con ELA, por lo que la valoración respiratoria de forma periódica es sumamente importante, con uso de antibióticos, mucolíticos y expectorantes y la vacunación de neumococo.

Este mismo autor destaca que en fases tardías se produce la dificultad respiratoria, con la consiguiente disnea, ortopnea e hipercapnia (cefaleas matutinas, somnolencia). Si se produce debilidad bulbar y/o diafragmática, el resultado es una tos menos efectiva, con incremento de secreciones y riesgo de aspiración y sobreinfección, principal causa de muerte (Alcalde, 2017).

- Álvarez (2018), en su publicación, menciona múltiples técnicas, tanto neurofisiológicas como radiológicas, para poner de manifiesto la afectación de la vía piramidal; sin embargo, la mayoría no han demostrado utilidad alguna como herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de enfermedad de motoneurona y ausencia de signos y síntomas piramidales atribuibles a pacientes con sospecha del diagnóstico de ELA. A misma vez indica Alcalde (2017) que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, apoyado de pruebas electrofisiológicas y la exclusión mediante pruebas de laboratorio, de neuroimagen y/o estudio de líquido cefalorraquídeo de otros procesos que podrían “simular” o explicar los hallazgos clínicos o electrofisiológicos encontrados.

Pruebas de laboratorio	Estudios de imagen
<ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica completa con glucosa, función renal, hepática y tiroidea, iones (sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo), creatina cinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) • Ácido fólico y vitamina B₁₂ • Hemograma completo • Reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) • Electroforesis e inmunoglobulinas séricas • Pruebas no treponémicas: VDRL (<i>venereal disease research laboratory</i>) • Serología de <i>Borrelia</i>, VIH y estudio de celiacúa cuando esté indicado 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía posteroanterior y lateral de tórax • Tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (craneal, cervical, torácica, lumbar) <p>Estudio de líquido cefalorraquídeo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuento celular, proteínas, glucosa • Si está indicado: bandas oligoclonales <p>Neurofisiología</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfología de la unidad motora • Velocidad y presencia de bloqueo focal de conducción nerviosa • Amplitudes sensitivas y motoras • Signos de denervación

Figura 6. Pruebas indicadas ante la sospecha de ELA.

Fuente: Alcalde, 2017.

- Es importante mencionar que según Del Olmo (2018) en el momento del diagnóstico, aun sin problemas nutricionales evidentes, es conveniente que el paciente reciba los consejos dietéticos necesarios para asegurar un aporte adecuado de nutrientes y empezar la concienciación sobre la importancia del mantenimiento de un correcto estado nutricional.

Sin embargo, cuando existe disfagia, el consejo dietético resulta insuficiente y deben adoptarse las medidas adecuadas para facilitar la deglución y prevenir las aspiraciones. La gastrostomía percutánea de alimentación, sus indicaciones, procedimiento y momento de colocación deben formar parte de este debate de forma precoz.

Disfagia
Pérdida del 5-10% sobre el peso habitual
IMC < 20 kg/m ²
Incapacidad para mantener un correcto estado nutricional o de hidratación con alimentación y suplementos orales
Imposibilidad de cumplimiento del tratamiento oral
Angustia y miedo a comer

Figura 7. Indicaciones para realizar gastrostomía.

Fuente: Del Olmo, 2018.

Menciona este mismo autor que la malnutrición en sí misma afecta negativamente la fuerza muscular y la inmunidad, deteriorando el curso evolutivo de la enfermedad. La malnutrición es uno de los factores predictores independientes de la calidad de vida y de la supervivencia de los pacientes afectados por ELA.

Indica Alcalde (2017) en su estudio que las causas de desnutrición en la ELA son múltiples: debilidad bulbar, disfagia, menor autonomía por parte del paciente y alimentación por terceras personas, hipermetabolismo, IMC bajo y menor actividad física con menores requerimientos nutricionales. El estado nutricional y el peso son factores predictores de supervivencia, de tal forma que un IMC por debajo de 18,5-20 kg/m² o una pérdida de peso mayor o igual a un 10% son indicativos de déficit nutricional, por lo que se recomienda monitorizar el peso en cada visita.

Plantear si existe relación entre el diagnóstico temprano y oportuno para evitar complicaciones de la patología.

- Como menciona Vázquez-Costa (2018). a pesar de su rápida progresión, el diagnóstico de la enfermedad en fases iniciales ofrece serias dificultades dado su inicio insidioso, su gran heterogeneidad clínica y la ausencia de marcadores diagnósticos. Esto se traduce con frecuencia en errores diagnósticos, pruebas innecesarias y un retraso diagnóstico de alrededor de un año, lo que representa aproximadamente un tercio de la supervivencia

global de la enfermedad. Este retraso diagnóstico parece independiente del país y su sistema de salud.

Este mismo autor demostró en su estudio que en una enfermedad devastadora como la ELA, acortar el tiempo hasta el diagnóstico puede repercutir positivamente sobre el paciente en tanto reduce la incertidumbre y la ansiedad de pacientes y familiares durante el proceso diagnóstico, limita el número de pruebas e intervenciones innecesarias, permite un inicio precoz del tratamiento con riluzol (cuando este es probablemente más eficaz), favorece una mejor planificación futura y facilita la inclusión en ensayos clínicos en fases más iniciales de la enfermedad.

- Con la aparición de los primeros síntomas, el paciente inicia un largo periodo de estudios antes de llegar al diagnóstico definitivo, esto debido a factores variables como el tiempo que tarda el paciente en consultar, lapso desde que consulta por primera vez en el servicio de salud, momento que dura en llegar al servicio correspondiente, en este caso neurología, más el tiempo que tarda este especialista en realizar pruebas complementarias para hacer el diagnóstico.

Menciona Vázquez-Costa (2018) que los pacientes tardaron una media de 3,6 meses (mediana 2,5 meses) en consultar con el primer médico (principalmente el médico de familia), quien orientó adecuadamente el caso (derivación a neurología en menos de un mes) en el 38% de las ocasiones. El tiempo invertido desde que el paciente consulta por primera vez hasta que llega al neurólogo es muy variable, aunque la media es 4,48 meses.

En la siguiente figura se puede observar el recorrido que siguieron los pacientes para obtener su diagnóstico definitivo, mientras la patología seguía avanzando.

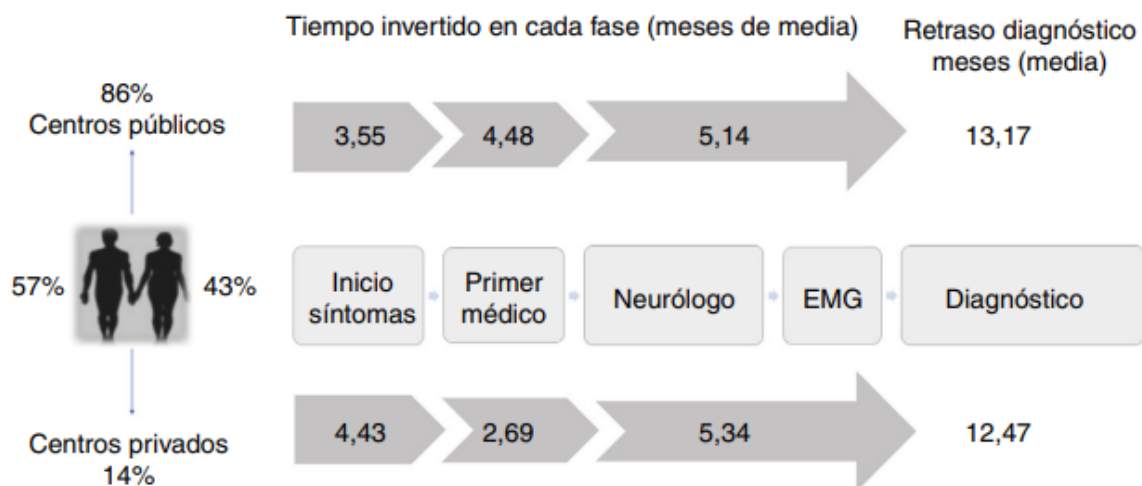


Figura 8. Trayecto y retraso del diagnóstico.

Fuente: Vázquez-Costa (2018).

Los autores sostienen que el retraso en el diagnóstico tiene un gran impacto negativo para el paciente y sus familiares, además de la suma monetaria que recae sobre el servicio sanitario.

Mencionar cuáles son las variables genéticas y epidemiológicas que más influyen en la aparición de la enfermedad

- Menciona Camacho (2018) que la ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson, esta presenta características epidemiológicas que incluyen series poblacionales occidentales con una incidencia que oscila entre 1 a 2 casos por 100.000 habitantes, salvo en las regiones de alta incidencia (como en la Isla de Guam, península de Kii, población de Irian Jaya, tribu de Anguru en Australia o la población de Guadalupe en el Caribe), también existen datos sobre la incidencia y prevalencia en distintas razas, se habla de una incidencia mayor en la población blanca que en la mestiza, o una incidencia menor en la población afroamericana. A diferencia del estudio de Gois (2020), donde hace mención que en Europa y América del Norte muestran una incidencia que puede oscilar entre 0,5 y 3,9/100.000 de personas por año.

En este mismo estudio se menciona que la mayoría de la ELA se concentran en Europa y América del Norte, lo que revela una alta tasa de incidencia por año de 100.000 personas por año,

sin embargo, estos datos son similares en otras regiones del mundo, con una mayor prevalencia de ELA clásica para hombres y ELA bulbar para adultos mayores del sexo femenino.

En su artículo Gois (2020) muestra que distintos estudios de la epidemiología de la enfermedad reflejan las tasas entre los diferentes países, mencionando que las diferencias genéticas, ambientales y socioeconómicas influyen en la prevalencia de la ELA.

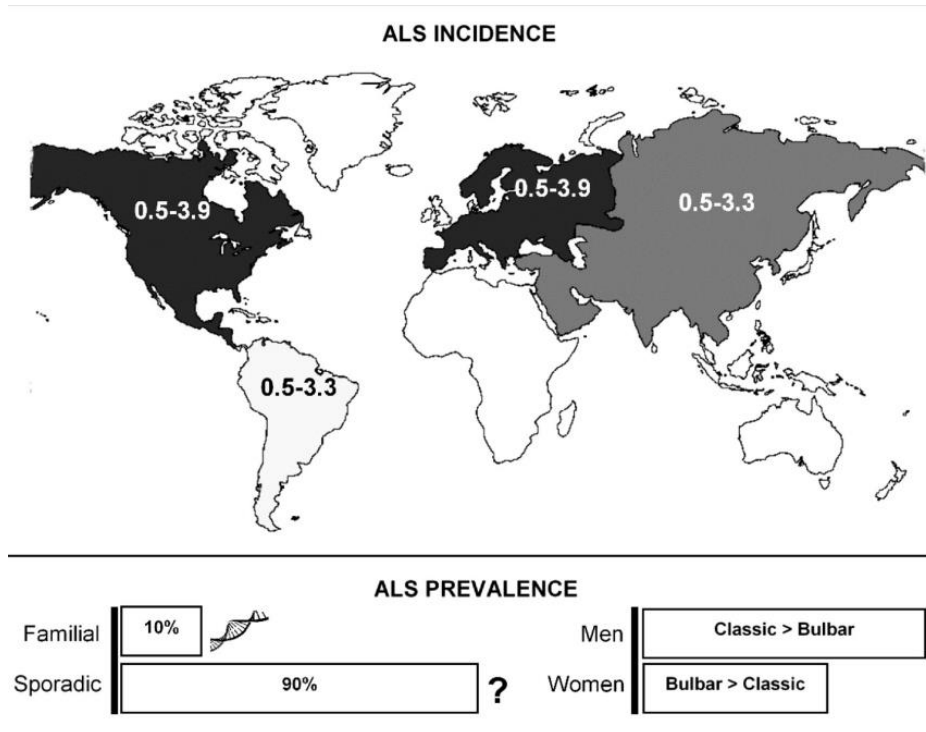


Figura 9. Prevalencia de ELA.

Fuente: Gois, 2020.

Es importante mencionar que Camacho (2018) en su estudio indica que existen pocos estudios epidemiológicos, específicamente en la población española, algunos de estos incluyen la población de Cantabria, Segovia, la isla de la Palma y, el más recientemente y de mayor calidad, en la ciudad de Cataluña, en este estudio, más reciente, la incidencia y prevalencia es similar a otros estudios (1,4 y 5,4 por 100.000, respectivamente).

Se señala que las causas genéticas también presentan una distribución universal, aunque existen mutaciones concretas más frecuentes en algunas áreas, por un efecto fundacional

(expansión C9orf72 en Cerdeña o Finlandia, mutación p.D90A del gen SOD1 recesiva en Suecia, mutación p.A4 V del gen SOD1 en Estados Unidos), gracias a estos datos se puede estimar que los pacientes con ELA en España son de 3 casos nuevos al día, presentando en este momento más de 3.000 personas en España.

En el artículo de Hardiman (2017) es importante mencionar que la mayoría de estudios epidemiológicos están basados en una población de pacientes europeos, ha proporcionado datos que comparan la incidencia de ELA entre países europeos, indicando que la incidencia oscila entre 2 y 3 casos por 100.000 individuos.

El autor también comenta la incidencia de ELA, se difiere según el origen ancestral y los estudios en poblaciones de origen europeo han mostrado una incidencia bruta de >3 casos por 100.000 individuos, pero la incidencia es menor en el este de Asia (0,8 casos por cada 100.000 personas) y Asia meridional (0,7 casos por 100.000 personas).

Indica Hardiman (2017) que en algunas regiones (como Guam y la península Kii de Japón) la incidencia reportada fue muy alta, pero se ha reducido sustancialmente en los últimos 30 años por razones que no son claras.

En áreas donde diferentes poblaciones ancestrales viven en estrecha proximidad (como en América del Norte), la incidencia de ELA en poblaciones indígenas es baja (0,63 casos por 100.000 personas), mientras que incidencias en regiones de poblaciones relativamente homogéneas (como Irlanda, Escocia y las Islas Feroe) son elevadas (2,6 casos por 100.000 habitantes), además, se menciona que la supervivencia reportada es más corta en Europa (24 meses) que en Asia central (48 meses). Al mismo tiempo, las poblaciones mixtas (es decir, las poblaciones de ascendencia mixta) podrían tener una menor mortalidad por ELA, según se indica en este estudio.

- Indica Gois (2020) en su artículo que, entre las mutaciones estudiadas, se observó el gen que codifica una enzima homodimérica metalocitosólica, superóxido dismutasa de Cu/Zn (SOD1), que cataliza la dismutación del anión superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno (Rosen *et al.*, 1993), esta función produce la toxicidad de las diferentes formas mutadas de SOD1 que podría resultar de una menor eliminación de radicales libres; sin embargo, existe una gran variación en la actividad enzimática de estas proteínas (Ezzi *et al.*, 2007).

Se señala en este artículo que las mutaciones de SOD1 conducen a la muerte de las neuronas motoras a través de la adquisición de propiedades tóxicas debido a proteínas malformadas, agregados de proteínas y especies reactivas de oxígeno, entre otros (Ciryam *et al.*, 2017; Ezzi *et al.*, 2007; Grad y Cashman, 2014). Como indica Riancho (2019), las mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) y en el cromosoma 9 se presenta en ELA familiar (ELAf) atribuido a un 5-10% de los casos, presentando una herencia autosómica dominante.

Este autor menciona que entre las mutaciones génicas también se incluye la del factor de crecimiento del endotelio vascular y la proteína de la hemocromatosis hereditaria, también ha descrito variaciones en el número de copias en los genes 1 y 2 que codifican el factor de supervivencia de las MN (SMN1 y SMN2), no obstante, la correlación con la ELA no ha podido ser reproducida por completo en estudios posteriores.

Se dice que los estudios genéticos se han centrado principalmente en poblaciones de origen europeo y en el futuro, la realización de estudios genéticos en pacientes de otras etnias permitirá el descubrimiento de nuevos loci patogénicos.

Es importante recalcar que este autor habla sobre las alteraciones transcripcionales en el procesamiento de los ARN, un gran número de proteínas que se ha relacionado con la ELA y se encuentran directa o indirectamente implicadas en el procesamiento de los ácidos nucleicos, los primeros hallazgos fueron sobre la identificación de mutaciones en el gen SMN1, como causa de la atrofia muscular espinal.

Como indica el autor Maragakis (2021), las variaciones en varios genes y loci parecen asociarse con la susceptibilidad a la ELA, la lista incluye mutaciones en SOD1, TARDBP, C9ORF72, FUS, ANG, OPTN, SETX y SQSTM1 y otros no asociados con la ELA familiar, como mutaciones en los genes TBK1, ATXN2, C21ORF2, ITPR2 y NEK1, y duplicaciones en el gen SMN1.

Se realizó un metanálisis y evaluaron las frecuencias de mutación de los más genes comunes relacionados con ALS (C9ORF72, SOD1, TARDBP y FUS), hubo una diferencia en tasas de mutación entre poblaciones europeas y asiáticas, este mismo autor comenta que algunos de los genes candidatos para la ELA están asociados con otros trastornos neurodegenerativos.

En las poblaciones europeas, las expansiones repetidas de C9ORF72 fueron las más comunes (5,1 por ciento), seguido de mutaciones SOD1 (1,2 por ciento), mutaciones TARDBP (0,8 por ciento) y FUS mutaciones (0,3 por ciento), mientras que en las poblaciones asiáticas, las mutaciones SOD1 fueron las más comunes (1,5 por ciento), seguidas de mutaciones FUS (0,9 por ciento), expansiones repetidas C9ORF72 (0,3 por ciento) y TARDBP mutaciones (0,2 por ciento), menciona Maragakis (2021).

Como explica Hardiman (2017), la ELA se considera un trastorno genético complejo con un patrón de herencia mendeliano en algunos casos, pero sin antecedentes familiares discernibles en el resto, según Fallas (2010) se ha logrado entender su patogénesis principalmente en el área de la genética debido a mutaciones cromosómicas, donde la mayoría de estas son de fenotipo único, excepto por la ELA tipo 1, que es causada por una mutación en el superóxido dismutasa 1 (SOD-1) aunque su mecanismo de acción aún no se ha identificado por completo, al menos se tiene identificado.

CAPÍTULO V

Conclusiones

Desarrollar y establecer los factores de riesgo que inducen la aparición de la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica y precipitan el proceso de la evolución de los síntomas clínicos.

- Se han realizado avances en la comprensión de las causas genéticas de la enfermedad, para una mayor orientación, debido a la contribución de los factores ambientales en la ELA han sido más complicadas de evaluar, porque los estudios a gran escala aún no han revelado resultados certeros y definitivos.
- Al investigar sobre las condiciones ambientales y ocupacionales, para medir posibles componentes potencialmente asociados con el riesgo de ELA en la población, se concluyó que pacientes que se dedican al servicio militar, pacientes con ocupaciones que requieren cierta exposición a toxinas como el plomo y actividades relacionadas con actividades ocupacionales socioeconómicas más altas siguen siendo una incógnita sin poder ser definida.
- La ELA ha sido reportada con mayor frecuencia entre grupos de atletas que en la población general, recalcando la duda de si la actividad física es un factor de riesgo para ALS, aún no está del todo claro.
- Otros factores ambientales como el fumar cigarrillo, la edad y los antecedentes familiares tienen cierta evidencia que sugiere una mayor susceptibilidad para padecer la enfermedad.

Conocer la patogenia de la enfermedad y las complicaciones clínicas que presentan los pacientes con la finalidad de realizar un diagnóstico certero y oportuno.

- Esta es una enfermedad caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas, lo cual ocasiona una gliosis con la finalidad de producir una proliferación de células gliales, esto da como resultado los cambios en la materia blanca y una pérdida de las fibras mielinizadas en los nervios motores.
- Algunos autores demostraron que la clínica inicial del paciente se va a presentar de una manera muy variada, esto va de la mano con la afectación primaria, los síntomas iniciales serían, según su afectación de origen dominante, en las extremidades, de inicio bulbar o inicio respiratorio dominante.

- El curso clínico de la ELA es progresivo hasta la muerte, habitualmente por insuficiencia respiratoria pocos años previos después del comienzo de la enfermedad.
- La supervivencia media de los pacientes con ELA es de 20 a 48 meses, aunque un 5-10% de los pacientes sobreviven más de 10 años.
- La mala nutrición es uno de los factores predictores de la calidad de vida y de la supervivencia, puesto que una mala nutrición en sí misma afecta negativamente a la fuerza muscular e inmunidad, deteriorando el curso evolutivo de la enfermedad.
- Clínicamente se presenta como una combinación de síntomas y signos derivados de la destrucción progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores
- Hasta el 10-15% de los afectados por la enfermedad presentan al menos dos familiares de primer o segundo grado afectados (ELA familiar) frente al 90% restante (ELA esporádica).

Identificar los diversos tratamientos existentes para la enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica y determinar cuáles son más aptos para el paciente según su sintomatología clínica.

- El tratamiento, en su gran mayoría, continúa siendo paliativo.
- Se hace mención del electro diagnóstico, que mediante potenciales provocados por estimulación sensorial y el registro de potenciales de acción de un nervio con su conducción nerviosa puede aportar datos clínicos útiles para el diagnóstico de diversos padecimientos que afectan al sistema nervioso central, esto con el principal objetivo de lograr hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías
- Algunos hallazgos de laboratorio ambiguos dificultan el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica en una etapa inicial y no ayudan a determinar un manejo preciso y oportuno, estos pueden ayudar a descartar otros trastornos que puedan simular síndromes de la motoneurona, pero aun así no determinan a ciencia cierta si estos pacientes padecen de ELA.
- Para tratar esta patología, solo riluzol ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos como fármaco útil, solo este ha conseguido un aumento en la esperanza de vida.
- La escasez de tratamientos farmacológicos oportunos favorece la progresión de la enfermedad, esto ha ocasionado que recientemente surjan nuevas líneas de investigación

basadas en tratamientos moleculares, genéticos y con células madre, pero igualmente no se han mostrado beneficios concluyentes.

- Para el manejo de la disfunción muscular inspiratoria se debe considerar el tratamiento con ventilación mecánica, lo cual produce una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de quienes lo padecen.
- Determinar la fuerza de los músculos inspiratorios mediante la determinación de la presión trans diafragmática, ayudado de la evaluación mediante la ecografía diafragmática, permite valorar el movimiento, así como el grosor del diafragma. medido mediante ecografía, que se correlaciona con los parámetros de función pulmonar y con la hipercapnia del paciente que padece ELA.

Plantear si existe relación entre el diagnóstico temprano y oportuno para evitar complicaciones de la patología.

- Se ha demostrado que, para un mejor pronóstico y respuesta, la medicación debe administrarse lo antes posible, se requiere una evaluación diagnóstica precisa en una etapa temprana para favorecer positivamente el manejo y la evolución de la enfermedad.
- Una adecuada valoración de la función muscular respiratoria podría evitar el temido problema que desde un inicio se intenta retrasar, el cual es importante para la supervivencia de los pacientes.
- No se dispone de una prueba definitiva para el diagnóstico de ELA, y el diagnóstico es un proceso de investigación clínica para excluir otras posibles causas de los síntomas de presentación y requiere evidencia de progresión de la enfermedad, por ende, el diagnóstico precoz y las complicaciones que se llegan a presentar en la mayoría de los casos no es posible ser determinadas con brevedad.

Mencionar cuáles son las variables genéticas y epidemiológicas que más influyen en la aparición de la enfermedad

- Un porcentaje considerable de casos de ELA se deben a mutaciones genéticas y son heredables, los estudios basados en esta rama permiten una mejora en la comprensión de efectos tóxicos que llevan a la neurodegeneración presente en la patología.

- La investigación en la rama de la genética y su epidemiología apoya la caracterización y entendimiento de la patología, entender su mecanismo fisiopatológico es necesario para un avance, sin embargo, es obligatorio ahondar en estos estudios para esclarecer y así evitar la progresión de la enfermedad.
- Se sabe que las mutaciones en la enzima SOD1 suponen un porcentaje de los casos de ELA familiar principalmente y estas mutaciones provocan importantes desórdenes en el plegamiento de proteínas, importante dato relacionado con la patogenia de la enfermedad.
- Respecto a su epidemiología, se comprueba que la mayoría de estudios están centrados en la población europea, en distintas zonas, y que los grupos de alta prevalencia se encuentran en las regiones del Pacífico occidental, Nueva Guinea occidental y la península de Kii en Japón.

Recomendaciones

- Realizar más investigación y revisión bibliográfica, pues muchos de los estudios existentes son muy antiguos y varios de ellos no informan nada concluyente, todo sigue siendo un dilema en muchos aspectos por la falta de investigación.
- Capacitar al personal de Salud, con el objetivo de una sospecha y reconocimiento acertado de dicha patología. El diagnóstico se demora en la mayoría de los casos, estos retrasos producen progresión de la enfermedad y pocas opciones de tratamiento, en muchos casos con una acelerada progresión de la patología. Se sabe que el diagnóstico a tiempo es vital y punto clave para asignar el tratamiento sintomático adecuado y así, dar un manejo adecuado que pueda garantizar calidad de vida.
- El inexistente tratamiento es la mayor discordia, cuando se le atribuyen los síntomas a otra patología y no se le brinda un tratamiento adecuado y esto es un problema emergente, por lo tanto, es necesario aprender a manejarla y tener conocimiento de otros posibles tratamientos, se incentiva la necesidad para dedicar recursos al desarrollo e implementación de terapias dirigidas a la prevención y el control de la enfermedad.
- Se recomienda a las casas farmacéuticas, realizar actualizaciones e investigaciones, que realicen inversión en esta enfermedad tan abandonada, ya que solo cuenta con un medicamento aprobado y en muchos países el obtenerlo es difícil e inalcanzable.

- A los pacientes se les sugiere cumplir las terapias asignadas por el médico tratante, con el fin de evitar fallas terapéuticas, acoplarse a las recomendaciones brindadas, seguir las pautas y toda línea interdisciplinaria que brinda el personal capacitado, así como utilizar las recomendaciones sanitarias y de prevención para evitar los posibles detonantes y aceleramientos de la patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcalde, S. &. (2017). ¿Qué sabemos de la esclerosis lateral amiotrófica? *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 180-188.
- Álvarez, N. D. (2018). Relevancia del síndrome piramidal en la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*, 8-12.
- Camacho, A. E. (2018). Informe de la Fundación Española del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neuromusculares. *Neurología*, 35-46.
- Cheah, B. C. (2010). Riluzole, neuroprotection and amyotrophic lateral sclerosis. *Current medicinal chemistry*, 1942-1959.
- Del Olmo, M. V.-B. (2018). Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica, resumen de recomendaciones. *Nutrición Hospitalaria*, 1243-1251.
- Dickerson, A. S. (2020). Study of Occupational Chromium, Iron, and Nickel Exposure and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Denmark. *International journal of environmental research and public health*, 8086.
- Fallas, M. (2010). Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 89-92.
- Fang, T. A.-C. (2018). Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *The Lancet. Neurology*, 416–422.
- Fernández, M. (2010). Esclerosis lateral amiotrófica: un diagnóstico incierto. *Semergen*, 466-470.
- Filippini, T. T. (2020). Environmental and Occupational Risk Factors of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study. *International journal of environmental research and public health*.
- García, J. G. (2019). *Neuroimaging and clinical trials with stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: present and future perspectives*. 183-190.
- Gois, A. M. (2020). IN VITRO AND IN VIVO MODELS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: AN UPDATED OVERVIEW. *Brain research bulletin*, 32–43.
- Hardiman, O. A.-C. (2017). Críticas de la naturaleza. Imprimaciones de enfermedades,. *Esclerosis lateral amiotrófica*.
- Jang Woo, L., & Seong-Woong, K. a. (2021). Clinical Course of Amyotrophic Lateral Sclerosis according to Initial Symptoms: An Analysis of 500 Cases. *Yonsei medical journal*, 338-343.
- Kiernan, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 942–955.

- Lopes da Silva, H. F.-E. (2017). Ingesta dietética y estado de zinc en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Nutrición hospitalaria*, 1361-1367.
- Maragakis, N. &.-J. (2021). Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral. *Up to Date*.
- Martin, L. J. (2000). Mechanisms for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis and in models of motor neuron death. *International journal of molecular medicine*, 3-13.
- Martínez-Llorens, J. &. (2019). Esclerosis lateral amiotrófica: La evaluación de la insuficiencia muscular inspiratoria. Esclerosis amiotrófica lateral: valoración del fracaso respiratorio muscular. *Archivos de bronconeumología*, 345-346.
- Riancho, J. G.-S. (2019). ¿Por qué degeneran las neuronas motoras? Actualización en la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*, 27-37.
- Rodríguez, P., Salas, I., & Cartín, M. (2006). Incidencia de esclerosis lateral. *Binass*.
- Vázquez-Costa, J. F.-M.-P.-F.-C.-M. (2018). Analysis of the diagnostic pathway and delay in patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Valencian Community. *Neurología*.