

[Revisión Narrativa]

Etiología De La Esclerosis Lateral Amiotrofica (ELA) 2014-2021

Etiology Of Amyotrophic Lateral Sclerosis (Als) 2014-2021

Bustos Dede Julieth¹, Cabrera Pion Sheidyth¹, Cantillo Gómez Yoly¹, Escorcía Villarreal Yulianis¹, Laborde Anieth¹, Polo Franco David¹, Sarmiento Lara Saray¹, Villalobos Ramírez Sharit¹, Zarza Salas Luisa¹, Mostapha Ahmad²

¹ Estudiantes del Programa de Enfermería, Universidad simón bolívar, Barranquilla, Colombia.

² Mostapha Ahmad 2; Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia, orcid: 0000-0002-3825-9478

*  **Dirigir correspondencia a:** Yulianis Maria Escorcía Villarreal,
yulianis.escorcía@unisimon.edu.co, 20182896510; 3015194863.
escorciayulianis20@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que tiene consecuencias devastadoras para el paciente y su familia, su prevalencia es de 2-11 por cada 100000 habitantes. En relación con el origen de la enfermedad, las investigaciones etiológicas sugieren la influencia de factores exógenos y genéticos.

Por lo anterior el objetivo principal es describir la etiología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica para dar a conocer lo que se ha investigado hasta la actualidad.

Conclusiones y Recomendaciones: Se logró describir la etiología de la ELA, basándose en la revisión de artículos científicos que ayudaron a la investigación de los datos más relevantes obtenidos hasta la actualidad. Hay muchas causas que influyen en la aparición de la ELA por tal motivo es importante conocerlas a tiempo, ya que en cada individuo la causa que origina la enfermedad es diferente.

How to cite this article:

Palabras clave: Etiología; Esclerosis lateral amiotrófica.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that has devastating consequences for the patient and his family, its prevalence is 2-11 per 100,000 inhabitants. In relation to the origin of the disease, etiological investigations suggest the influence of exogenous and genetic factors. Therefore, the main objective is to describe the etiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis to make known what has been investigated to date. **Conclusions and Recommendations:** It was possible to describe the etiology of ALS, speed in the review of scientific articles that helped to research the most relevant data obtained to date. There are many causes that influence the appearance of ALS, for this reason it is important to know them in time, since in each individual the cause that originates the disease is different.

Keywords: Etiology; Amyotrophic Lateral Sclerosis.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la neurona motora, se caracterizan por constituir un grupo heterogéneo de síndromes, esporádicos o familiares, cuyo sustrato neuropatológico es una degeneración de las motoneuronas de la médula espinal, el tronco del encéfalo o de la corteza motora[1]. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica del grupo de los trastornos neurodegenerativos, bajo los cuales los nervios motores superiores e inferiores están dañados[2].

La ELA fue descrita en términos clínicos por primera vez por Charles Bell en 1830, aunque fue el médico francés Jean Martin Charcot quien en 1869 realizó el primer estudio sistemático de la ELA, describiendo las características clínico patológicas de la enfermedad de forma muy similar a como se conocen actualmente[3].

Esta enfermedad causa afectación progresiva de la primera y segunda motoneurona con una prevalencia aproximadamente 3,9 casos/100.000 habitantes, con una edad de predominio entre los 60-69 años, siendo más frecuente en varones[4], se caracteriza por su evolución de forma irreversible y presenta síntomas múltiples, impacto emocional, pérdida de autonomía, con muy escasa o nula capacidad de respuesta al

How to cite this article:

tratamiento específico y tiene un pronóstico de vida limitado a semanas o meses en su fase terminal [5].

De hecho, la prevalencia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en países europeos tiene mayor incidencia en los hombres entre la edad de 58 a 63 años. Sin embargo, un estudio sistemático étnico encontró que la incidencia es más baja en etnias africanas, asiáticas e hispánicas con respecto a caucásicos europeos y norteamericanos. En América Latina, han sido pocos los estudios sobre la esclerosis lateral amiotrófica, pero estudios epidemiológicos han demostrado Argentina 3,17 y 8,86; Brasil 0,4 y 0,9 a 1, 5; Costa Rica 0,97; Ecuador 0,2 a 0,6 y Uruguay 1,37 y 1,9[6]. En Colombia se presenta 4 casos por cada 100.000 habitantes. Esto quiere decir que hay 0,004% personas afectadas por la enfermedad[7]. Por esa razón, es considerada una enfermedad Huérfana en Colombia y se encuentra cobijada bajo la Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011. Igualmente, la Asociación Colombiana de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ACELA) contiene los derechos naturales de las personas con ELA y sus cuidadores y establece el respeto, la atención y el apoyo que se merecen y deben esperar[8].

El diagnóstico es esencialmente clínico y se basa en la demostración de signos de afectación de la primera neurona motora asociados a debilidad, atrofia y fasciculaciones que indican la presencia de una lesión de la segunda. Los criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad se definieron en la reunión de la World Federation of Neurology de El Escorial [1]. El tratamiento de la ELA debe ser integral e interdisciplinar en donde se proporcione un apoyo psicológico, apoyo social y uso de cuidados paliativos desde una perspectiva multidisciplinaria de acuerdo a la evidencia médica dado que ayudará en el pronóstico, supervivencia y calidad de vida de pacientes [9].

Hasta la fecha, no se ha identificado ninguna causa única de la ELA. En el 90-95% de casos de ELA, al parecer la enfermedad ocurre espontáneamente. Los pacientes con esta forma esporádica de la enfermedad no tienen antecedentes familiares de ELA y sus familiares no corren mayor riesgo de presentar la enfermedad. Aproximadamente, el 5-10% de todos los casos de ELA se heredan. La ELA familiar (ELAF) generalmente se debe a un patrón de herencia autosómica dominante que solamente necesita que uno de los progenitores porte el gen causante de la enfermedad. La edad de inicio de la

ELAF es de unos 10 años antes que la media de inicio de ELA y se asocia con una supervivencia más corta[10].

Por lo anterior el objetivo general es describir la etiología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica para dar a conocer lo que se ha investigado hasta la actualidad.

II. ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELA)

2.1 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva y devastadora de los adultos que produce debilidad incapacitante y espasticidad, derivada de la muerte de las neuronas motoras inferiores y superiores. También se observan procesos degenerativos en el músculo esquelético y las uniones neuromusculares (NMJ) al principio del desarrollo de la enfermedad [11]. El término actual con el que se conoce a la enfermedad se debe a Jean-Martin Charcot, también se conoce como la enfermedad de Lou Gehrig, después del famoso jugador de béisbol de los Yankees de Nueva York que se vio afectado por el trastorno [12].

Así mismo, esta enfermedad neuromuscular progresiva y mortal consiste en la degeneración y muerte de las motoneuronas superiores e inferiores [10] y que se caracteriza por parálisis progresiva. Principalmente, se presenta con debilitamiento muscular que lleva a espasmos e incapacidad funcional, además que la afección de los músculos respiratorios, llevando al paciente a una insuficiencia respiratorio de tipo obstructivo ocasionado la muerte por parálisis de los músculos de la pared torácica [13].

Por otra parte, la ELA tiene una supervivencia realmente corta de 3 a 5 años en su forma clásica (mayor de edad de inicio de 65 a 75 años), y sus otras variantes llega a alcanzarse 20 años o más, encontrando que es menos letal cuando más temprano se la edad de inicio. Predomina con mayor frecuencia en los hombres [14]. Sin embargo, esta enfermedad puede afectar a personas adultas de cualquier raza y etnia; el riesgo de desarrollarla se incrementa al envejecer. Aunque, La causa de la muerte de las neuronas motoras en esos pacientes es desconocida, pero algunos autores han considerado elementos genéticos, ambientales y otros relativos a la edad [15]. Debido a su baja prevalencia, los países no suelen dar importancia a este tema; no obstante, es importante mejorar el sistema de registros de morbilidad y mortalidad debido a que,

en países subdesarrollados, el subdiagnóstico de la patología es alto [13].

2.2 HISTORIA

La ELA fue descrita en términos clínicos por primera vez por Charles Bell en 1830. Entre 1865 y 1869 Jean Martin Charcot en sus estudios clínico-patológicos observó la correlación entre los signos clínicos piramidales y las lesiones de los cordones laterales, con la amiotrofia y las alteraciones en las astas anteriores de la médula espinal, por lo que en 1874 le dio el nombre de esclerosis lateral amiotrófica[3].

Su primera contribución al conocimiento de la enfermedad ocurre en 1865, cuando presenta en la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, el informe de una mujer joven que desarrolla una debilidad progresiva acompañada de un aumento en el tono muscular que provoca contracturas. Pocos años después (1869) y en colaboración con su colega Joffroy, describe dos casos de debilidad infantil progresiva acompañada de atrofia muscular, sin aumento del tono ni contracturas. [16]. En 1871, junto a Gombault, relaciona la atrofia de los núcleos motores en la parte baja del tronco del encéfalo con la aparición de debilidad labio-gloso-faríngea característica de la parálisis progresiva. El Dr. Russell Brain (1895-1966) emerge al principio del siglo XX como una de las grandes figuras en la comprensión de la EM. Publicó la obra “Disseminating Sclerosis” en 1930 y tres años después el texto “Diseases of the Nervous System”, que contiene un capítulo sobre esta patología[17].

La Esclerosis Lateral Amiotrófica ha llegado a ser más conocida gracias a que varias celebridades la han padecido, uno de los más conocidos es el astrofísico, Stephen Hawking; el actor británico David Niven y la estrella de beisbol Lou Gehrig quien fue diagnosticado en 1939y murió a causa de ella en 1941 ,de hecho se conoce a la ELA como la “enfermedad de Lou Gehrig, por su importancia[18].

En 1990 se crean los criterios para el diagnóstico de la enfermedad, los cuales se reevaluaron en el año 2000, permitiendo mayor uniformidad en el diagnóstico y una sólida base para los estudios epidemiológicos [19]. Aunque ha pasado más de un siglo desde que se nombró esta enfermedad, todavía existen varios puntos por investigar en cuanto a las causas que generan la ELA.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA: MUNDIAL Y NACIONAL

La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson. Existen múltiples publicaciones sobre las características epidemiológicas de la ELA que incluyen series poblacionales, estudios de unidades especializadas o de áreas geográficas de alta incidencia [20].

La incidencia es de 1-3 por 100.000 y una prevalencia de 3-5 por 100.000 habitantes. Dado el bajo número de pacientes afectados, se considerada una enfermedad rara. Se describe un aumento en el número de casos diagnosticados cada año en el mundo, debido probablemente a una mejora en el diagnóstico y a la mayor supervivencia de la población general [21]. La prevalencia mundial varía entre 2 y 11 casos por 100.000 habitantes; el rango de edad de presentación es de 58 a 63 años para los casos esporádicos, y de 47 a 52 años para los familiares, con una ligera predilección por el sexo masculino[3].En una revisión sistemática de la literatura se observó una gran variabilidad en las cifras de prevalencia, que van desde 2,0/100.000 habitantes en China hasta 11,3/100.000 habitantes en Japón, con cifras intermedias para Europa y Norteamérica. Similar variabilidad encontró en las cifras de incidencia. Los autores señalan que la gran variabilidad en los datos se puede deber a diferencias en el diseño metodológico de los estudios, pero no descartan que se deban a diferencias poblacionales como la edad, los factores ambientales y la predisposición genética [3].

Tradicionalmente se ha considerado que Colombia tiene una baja prevalencia de esclerosis múltiple (1-4), se estimó una prevalencia en cinco departamentos del país que variaba entre 1,48 y 4,89 por cada 100.000 habitantes, mientras que en Bogotá se estimó una prevalencia de 4,41 por cada 100.000 habitantes[6].

2.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

La ELA se manifiesta de forma distinta en cada persona. Suele comenzar con calambres musculares durante la noche, debido a la contracción espontánea de los músculos, y va acompañada de otros síntomas, como debilidad, atrofia muscular, reflejos desmesurados o dificultades de coordinación en alguna de las extremidades. Los primeros síntomas pueden ser tan vagos que pasen inadvertidos. La enfermedad evolucionará de forma asimétrica, es decir, de manera distinta en cada zona corporal [22]

Se distinguen tres formas de comienzo de ELA:

- Atrofia muscular progresiva (por lesión motora espinal).
- Parálisis bulbar progresiva: de comienzo con disartria y disfagia.
- Combinación de lesión de motoneuronas superior e inferior desde el inicio.

En cuanto a la evolución y a la anatomía patológica, las tres formas casi siempre se acaban confundiendo. Los síntomas iniciales varían de unos pacientes a otros, lo que sí experimentan todos en común, es una debilidad y una parálisis muscular progresiva. Los síntomas y signos más frecuentes derivados de la degeneración de las neuronas motoras en la médula espinal incluyen debilidad, atrofia muscular, hipo/arreflexia, hipotonía o flacidez, fasciculaciones y calambres musculares. Otros síntomas frecuentes, que normalmente aparecen son: - Síntomas respiratorios, pérdida de peso, fatiga, estreñimiento y edemas [23].(tabla 1)

Estos síntomas pueden comenzar como debilidad en manos, brazos, piernas o los músculos del habla, de la acción de tragar, o de la respiración en las últimas fases de la enfermedad, en la cual el paciente necesitará ayuda permanente para respirar para poder sobrevivir[24].

Motoneurona inferior	Motoneurona superior
Debilidad (acentuada)	Debilidad (leve)
Atrofia muscular (acentuada, precoz)	atrofia muscular (leve)
Hiporreflexia o arreflexia	Hiperreflexia, clonus
Hipotonía	Espasticidad
Fasciculaciones	Perdida de la destreza
calambres musculares	Reflejos patológicos (signo de babinski)

Tabla 1. Síntomas y signos más frecuentes, por afectación de la motoneurona superior e inferior[24].

2.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa generalmente en los signos y síntomas que se presentan y en la exclusión de otras causas posibles. Las técnicas de neuroimagen, que incluyen TC y

How to cite this article:

RM cerebrales, se utilizan para descartar trastornos que pueden parecerse a la ELA, como la esclerosis múltiple o un tumor cerebral. Los estudios electro diagnósticos son útiles en la evaluación de la debilidad, la atrofia muscular y los síntomas sensoriales. Esto determina que el diagnóstico de la enfermedad implique un abordaje multidisciplinario que apunta principalmente a proporcionar un bienestar adecuado a cada una de las complicaciones de su evolución[12].

A la hora de comunicar el diagnóstico al paciente es recomendable ser honesto y esperanzador. Se trata de un momento delicado para el paciente donde le surgirán muchas preguntas e incertidumbre a la hora de afrontar la situación, es por ello aconsejable que a cada paciente se le trate de manera individualizada, tratando de cubrir las necesidades particulares de cada individuo[24].

la prueba PCR es un buen marcador inflamatorio de diagnóstico de algunas enfermedades. La inflamación se presenta como un factor común en todos los estadios, y viendo la poca eficacia de los fármacos que se emplean en la actualidad para la enfermedad, hace que nos planteemos la PCR como un posible marcador de la enfermedad que puede indicar la inflamación y la destrucción celular de un modo prematuro, ayudándonos a dar un diagnóstico lo antes posible o a tener indicios de posible enfermedad de ELA, al asociarlo con otros síntomas clínicos[11].

2.6 TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la ELA, si bien se encuentran en investigación y desarrollo nuevas opciones terapéuticas[25].

Aun siendo la ELA una enfermedad que sigue un curso inexorable, la calidad de vida de los pacientes, e incluso su tiempo de supervivencia, cambia significativamente con una actuación médica correcta. Por ello la calidad de vida del paciente va a depender en gran medida de la atención que reciban. A la hora de planificar el tratamiento hay que tener en cuenta que como se trata de un proceso donde intervienen numerosas vías moleculares y genes, serán varias las unidades del hospital encargadas de planificar el tratamiento. El equipo multidisciplinario debe contar con un neurólogo, un gastroenterólogo, un neumólogo, un rehabilitador, el coordinador de enfermería, endocrinólogo/dietista, un psicólogo/psiquiatra y un asistente social. Para establecer el

tratamiento se puede distinguir entre:

- Medidas generales
- Tratamiento no farmacológico: Asistencia nutricional, asistencia psicológica, asistencia respiratoria, ayuda social y autoayuda.
- Tratamiento farmacológico Específico: Rilutek® y antioxidantes
- Tratamiento farmacológico Sintomática[24].

El Riluzol es considerado como el único fármaco para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), actúa como neuroprotector y posee propiedades anticonvulsivante, está indicado para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de traqueotomía y ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La tecnología tiene registro sanitario para la indicación[26].

En cuanto a lo más nuevo que se tiene respecto a la esclerosis lateral amiotrofia es que en este año la FDA aprobó el nuevo fármaco Enderavone, para su tratamiento. Otras alternativas que continúan en investigación son el masitinib (inhibidor de tiroxinas) y la implantación de células madre fetales en médula espinal[14].

III. ETIOLOGÍA DE LA ELA

En relación con el origen de la enfermedad, las investigaciones etiológicas sugieren la influencia de factores exógenos y en menor medida, genéticos; sin embargo, no se ha observado su asociación a causas ambientales o dietéticas[27]. En el 90-95% de casos al parecer la enfermedad ocurren de forma esporádica, sin historia familiar ni factores claramente asociados, atribuyéndose a interacciones entre los diversos factores de riesgo, esto es, a la interacción genética-medio ambiente, incluyendo el propio estilo de vida [23]. Aproximadamente, el 5-10% de todos los casos de ELA se heredan[12].

Actualmente se la puede clasificar como familiar (ELAF) y esporádica (ELAS). En ambos casos se produce un proceso neurodegenerativo que lleva a la muerte de las neuronas motoras. En la actualidad se considera que esta degeneración es un proceso focal de la NMS y la NMI que avanza continua y separadamente para sumarse en el tiempo. Excepto para algunos casos de ELAF, aún no se conoce la causa que

desencadena el comienzo de los cambios fisiopatológicos e histopatológicos observados en esta enfermedad [3].

A continuación, se muestran los hallazgos más significativos de la ELA:

-Genética: Se ha observado que los pacientes con ELA familiar presentan una mutación en el gen SOD1 que se encarga de sintetizar una enzima antioxidante. Esta encima se encarga de que el organismo no sufra los dañinos efectos que ocasionan los radicales libres, los cuales en altas concentraciones provocan la muerte de las motoneuronas. El exceso de radicales libres también se ha explicado por un fallo en la funcionalidad de las mitocondrias, que acaba destruyendo las células [28]. La dismutasa SOD1 mutada se transfiere desde el astrocito a la MN, causando la muerte neuronal. La SOD1 mutada es secretada por los astrocitos en exosomas y es internalizada por las MNs lo que induce incremento en la permeabilidad de los canales de Na^+ , estrés nitrooxidativo; excitabilidad por desregulación de los receptores ionotrópicos AMPA [29]. (figura1).

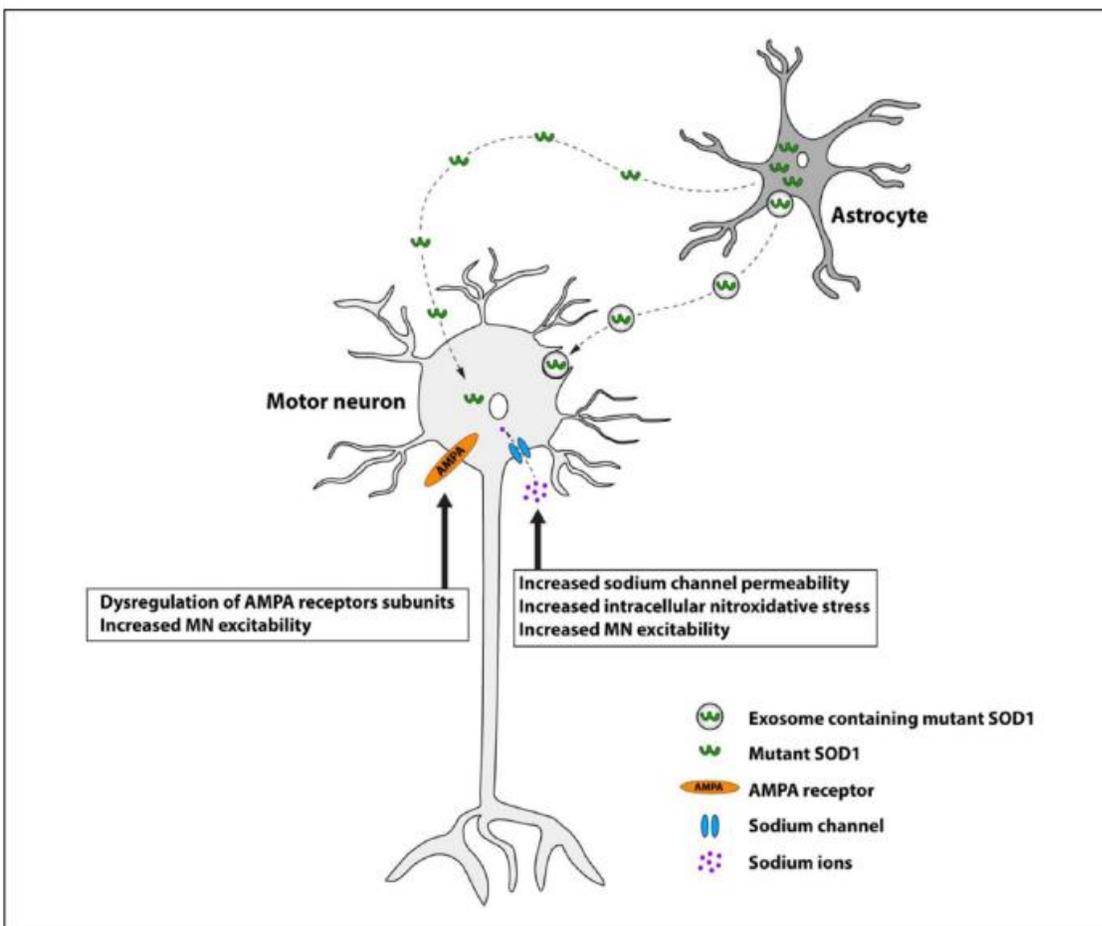


Figura 1. Mecanismo de transmisión de SOD1 mutada [30].

-Las mutaciones en el gen que produce la TDP-43 pueden causar que esta proteína se acumule en las células. La acumulación de TDP-43 en el interior de las neuronas motoras puede alcanzar niveles tóxicos, unirse al ARN y alterar sus funciones. Los genes relacionados con la autofagia VCP, CHMPB, DCTN1: proceso celular que se encarga de la degradación y reciclaje de componentes celulares, se han visto implicados en varios casos de ELA familiar[24]. Los genes relacionados con DFT y ELA se describen en la tabla 2.

Clasificaciones	Inclusiones	Condición asociada
Tipo A	Numerosas INCs y EDs en lamina superficial cortical. Variable INIs.	APNF DFT con mutación de

		gen
Tipo B	Moderada INCs en laminas corticales superficiales y profundas. Escasa EDs Escasa o ausente INIs	DFT- ELA ELA ligada a C9ORF72 DFTvc
Tipo C	Abundante EDs largas en lamina superficial cortical. Pocas o ausente INCs or INIs	DS DFTvc
Tipo D	Numerosas INIs, ND cortas, escasas INCs	DFT con mutación gen VCP

Tabla 2. Clasificación de la degeneración frontotemporal lobar con inclusiones de proteína TDP-43 (FTLD-TDP). FT=demencia frontotemporal DFTvc= DFT variante conductual NDs = neuritas distróficas, ELA =esclerosis lateral amiotrófica, INCs =inclusiones neuronales citoplasmáticas, INIs = inclusiones neuronales intranucleares, PGRN = progranulina, APNF=afasia progresiva no fluente, SD= demencia semántica, VCP = valosin-containing protein [31].

-Apoptosis: Se ha propuesto que la apoptosis pueda estar implicada en la muerte celular que aparece en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. En estudios en el modelo murino SOD1G93A se han encontrado mitocondrias con crestas dilatadas y desorganizadas en dendritas y axones de motoneuronas en el comienzo de la enfermedad[32].

En general, existen dos tipos de apoptosis (Figura 2): la intrínseca que se induce intracelularmente, estimulada por estímulos mitocondriales, y puede ser dependiente o independiente de caspasas; y la extrínseca, cuya activación extracelular, es estimulada por la unión de moléculas solubles que se unen a receptores de membrana, y que puede estar mediada por receptores de dependencia o por receptores de muerte [33], como consecuencia a situaciones de estrés.

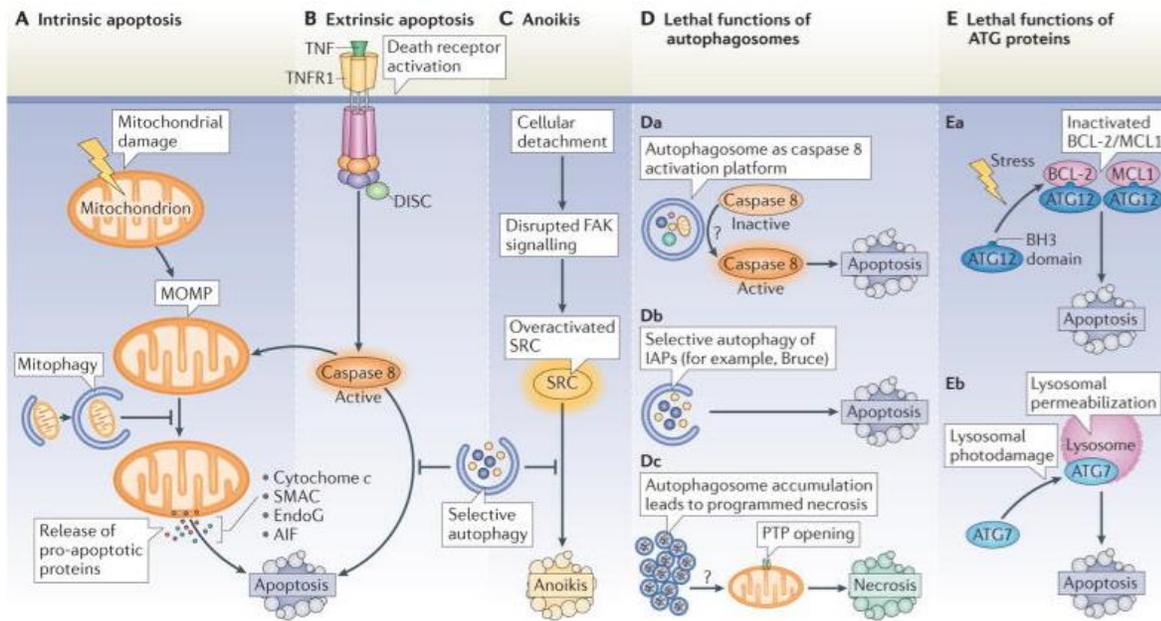


Figura 2. Apoptosis extrínseca (a) e intrínseca (b)[33].

-Exceso de glutamato: El glutamato es una sustancia química común en el sistema nervioso que las neuronas utilizan para enviar señales a otras neuronas. La evidencia que proporcionan estudios de personas con ALS apunta hacia una sobreabundancia de glutamato en el sistema nervioso. Esto puede deberse al transporte inadecuado de glutamato lejos de las células nerviosas después de que ha terminado su función de envío de señales [34]. (Figura 3).

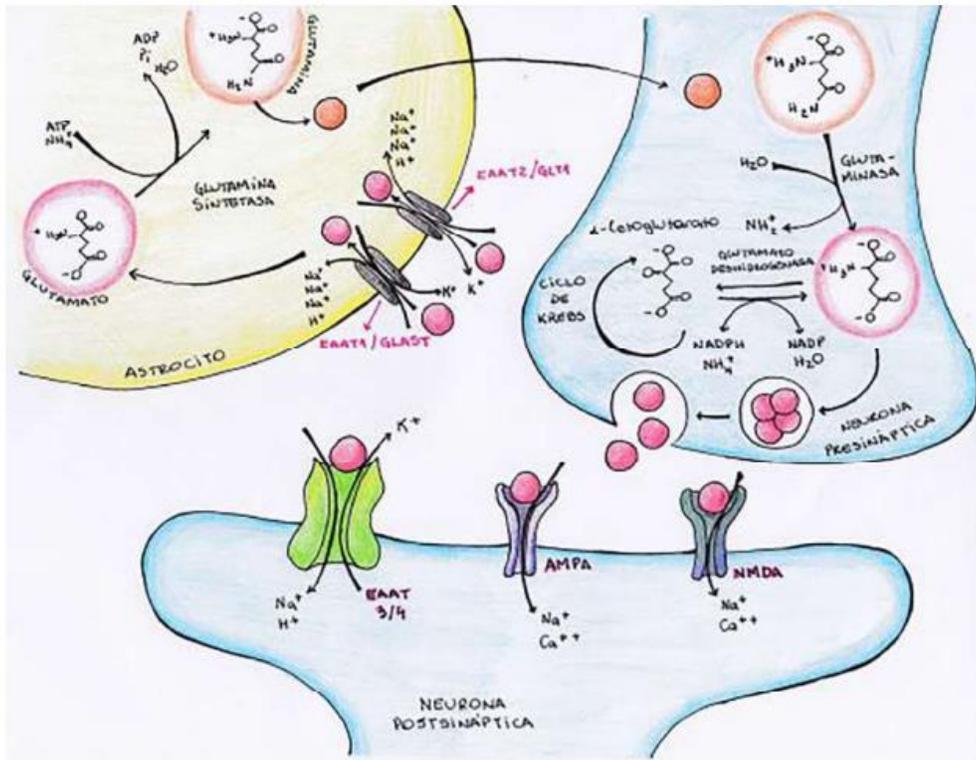


Figura 3. Metabolismo del glutamato en la sinapsis glutamatergica en condiciones fisiológicas[35].

- Producción de compuestos intermediarios del metabolismo por cianobacterias y su posterior acumulación en depósitos de agua para consumo humano: se ha observado que un 95% de las cepas estudiadas de cianobacterias son capaces de sintetizar B-metilamino- L-alanina, un compuesto con propiedades neurotóxicas demostradas en estudios preclínicos[36].

-Estilos de vida: El tabaco, y según varias evidencias científicas, se está empezando a considerar posible factor de riesgo de ELA. Quizás de mayor impacto en mujeres menopáusicas, y de menor en hombres [37].

-Factores ambientales: Esta hipótesis surgió a la luz de la elevada incidencia de ELA en la Isla de Guam en el Pacífico. Para verificar esta hipótesis, se estudiaron, entre otros factores ambientales, las pautas alimenticias. Se observó que las personas de la zona estudiada se caracterizaban por un estado carencial en calcio y niveles elevados de aluminio, estado ocasionado por un aminoácido presente en una harina típica de la alimentación en la isla. Las modificaciones en la dieta y de medicamentos redujeron la

incidencia de ELA en esta zona hasta alcanzar niveles similares a los de otras áreas del mundo [22].

-Virus y otros agentes infecciosos: no se conoce exactamente el posible agente causal, se estudian varios virus entre ellos: el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), puesto que causa un síndrome similar a la ELA y también se estudian otros como el ecovirus o el virus de la poliomielitis. Además de estos virus se estudian a las bacterias responsables de la enfermedad de Lyme (causada por la picadura de garrapatas) [38].

En el presente proyecto de investigación se llevó a cabo la etiología de la Esclerosis lateral amiotrófica, a través de la revisión bibliográfica de 80 artículos, de los cuales se cogieron cuarenta, para poder realizar la recolección de datos que ayudaron a consolidar el desarrollo del presente trabajo. Así mismo se hizo una investigación bastante profunda sobre la etiología de la enfermedad, lo cual permitió saber que la ELA en el 90-95% de casos al parecer se presenta de forma esporádica y aproximadamente, el 5-10% de todos los casos se heredan.

Por otro lado, se encontraron los hallazgos más significativos hasta la actualidad, en los cuales se destaca la genética (mutación del gen SOD1), apoptosis (muerte celular), exceso de glutamato, producción de compuestos intermediarios del metabolismo por cianobacterias y su posterior acumulación en depósitos de agua para el consumo humano. Además, las alteraciones en los estilos de vida, los factores ambientales y virus como el VIH también influyen en la aparición de la ELA. Por último, se encontró que la acumulación de TDP-43 en el interior de las neuronas motoras puede alcanzar niveles tóxicos que alteran las funciones de estas, lo cual es un detonante en la enfermedad. Lo anterior se hizo con el único fin de conocer todas las causas posibles que originan la ELA y lo investigado hasta la fecha actual.

En relación con el origen de la enfermedad, las investigaciones etiológicas sugieren la influencia de factores exógenos y en menor medida, genéticos; sin embargo, no se ha observado su asociación a causas ambientales o dietéticas [39]. Estudios indican que, solo alrededor del 5% de los pacientes tienen antecedentes familiares al respecto. Sin embargo, algunos autores plantean que, en el caso de parentesco en primer grado de consanguinidad con pacientes de ELA, existe una probabilidad del 50% de existir el

gen portador. En otros casos no se reporta información que sugiera la presencia del factor genético [40], [41], [42].

IV. CONCLUSIONES

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por daño progresivo de las neuronas motoras. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque ha venido en aumento el descubrimiento de casos con patrón de transmisión familiar. La etiopatogenia continúa sin aclararse, y solo existen piezas del rompecabezas en construcción. Se considera que es importante su estudio, debido a que es una patología multicausal, que su origen está relacionado con la genética, los estilos de vida, virus y algunos agentes infecciosos. Gracias a la revisión narrativa llevada a cabo se logró describir la etiología de la ELA, basándose en la revisión de artículos científicos que ayudaron a la investigación de los datos más relevantes obtenidos hasta la actualidad.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES/AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Todos los autores trabajaron de manera colectiva y dinámica para llevar a cabo la realización de este artículo. Se realizó una búsqueda bastante profunda de artículos científicos relacionados con el tema, de los cuales se escogieron 42 para poder describir la etiología de la esclerosis lateral Amiotrofica y los datos más recientes hasta la fecha. Así mismo, se importaron los resultados de las búsquedas bibliográficas en una biblioteca de Mendeley. Por otro lado, los artículos restantes que no hicieron parte de la muestra final sirvieron de aportes científicos a lo largo de la investigación, siendo de gran utilidad para el desarrollo y logro del objetivo.

FONDOS: Esta investigación no recibió fondos externos.

CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- [1] F. Orient López, R. Terré Boliart, D. Guevara Espinosa, and M. Bernabeu Guitart, “Tratamiento neurorrehabilitador de la esclerosis lateral amiotrófica,” *Rev. Neurol.*, vol. 43, no. 09, p. 549, 2015, doi: 10.33588/rn.4309.2005668.
- [2] J. Sznajder and S. Marta, “Nutrición Hospitalaria,” *Nutr. Artif.*, vol. 33, no. 1, pp. 3–7, 2016, [Online]. Available: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33n1/02_original1.pdf.
- [3] C. H. Zapata-Zapata¹ and L. F. A.-V. R. , Edwing Franco-Dáger¹ , Juan Marcos Solano-Atehortúa², “Esclerosis lateral amiotrófica: Una actualización,” *Iatreia*, vol. 29, no. 2, pp. 194–205, 2016, doi: 10.17533/udea.iatreia.v29n2a08.194.
- [4] A. Pavez and N. Saá, “Demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica: presentación de un caso clínico Frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis: a case report,” *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, vol. 53, no. 4, pp. 286–293, 2015, [Online]. Available: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v53n4/art09.pdf>.
- [5] N. Gallardo, M. Arantzamendi, and A. Carvajal, “Revisión narrativa sobre la calidad de vida relacionada amiotrófica,” *Med. Paliativa*, vol. 25, no. 2, pp. 105–113, 2018, [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-paliativa-337-pdf-S1134248X17300885>.
- [6] C. Jiménez, L. Zarco, C. Castañeda, M. Otálora, A. Martínez, and D. Rosselli, “Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia,” *Acta Neurológica Colomb.*, vol. 31, no. 4, pp. 385–390, 2015, doi: 10.22379/2422402256.
- [7] S. Margarita and L. Bello, “Perfil clínico y neuropsicológico de una muestra de pacientes con esclerosis lateral miotrófica (ELA) en Bogotá, Colombia,” *Univ. Nac. Colomb.*, vol. 22, no. 9, pp. 1–96, 2014, [Online]. Available: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/21080/05598434.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [8] J. Mabel Bernal, “Estudios de Marketing y Publicidad,” *Univ. Nebrija*, vol. 22, no. 9, pp. 1–69, 2019, [Online]. Available: <http://www.universia.es/estudios/marketing->

- publicidad/dp/680.
- [9] M. E. Bucheli *et al.*, “Esclerosis lateral amiotrófica: Revisión de evidencia médica para tratamiento,” *Rev. Ecuatoriana Neurol.*, vol. 22, no. 1–3, pp. 68–76, 2015, [Online]. Available: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/10-EsclerosisLateralAmiot.pdf>.
- [10] T. L. Bellomo and L. Cichminski, “Esclerosis lateral amiotrófica: qué necesitan saber las enfermeras,” *ELA*, vol. 33, no. 3, pp. 18–22, 2016, [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-pdf-S0212538216300498>.
- [11] J. Caplliure Llopis, R. Pascual Toran, and S. Carrera Juliá, “Rol diagnóstico de la proteína C Reactiva (PCR) en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA),” *Therapeia*, vol. 6111, no. 50, pp. 19–32, 2018, [Online]. Available: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=6677705>.
- [12] E. L. Amiotr, P. Denisse, P. Espinoza, and S. Hawking, “¿Qué debemos conocer acerca de la Esclerosis Lateral Amiotrófica?,” *Día Mund. la Escler. lateral amiotrofica*, pp. 1–3, 2018, [Online]. Available: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/estudiantes-de-ciencias-de-la-salud/que-saber-de-esclerosis-lateral-amiotrofica>.
- [13] D. Tello and AEMPPI-UCE, “Criterios de diagnóstico de la ELA: la enfermedad que esconde su cura,” *Elsevier España*, vol. 1, p. 1, 2017, [Online]. Available: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/criterios-de-diagnostico-de-la-ela-la-enfermedad-que-esconde-su-cura>.
- [14] Á. D. Granados Gurrola, “Causas, efectos y diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA),” *Elsevier*, p. 6, 2017, [Online]. Available: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485316300780>.
- [15] A. Lateral *et al.*, “Manual de ELA en Español ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA (EMN),” *Man. Ela en español*, vol. 33, no. 6, pp. 1–37, 2021.
- [16] D. Ponce, “Investigacion de Esclerosis Lareal Amiotrofica a nivel internacional,” *Univ. SAN Fr. QUITO*, pp. 68–70, 2012, [Online]. Available: <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/1894/1/106564.pdf>.
- [17] P. Cavo, “Introducción a la historia de la esclerosis múltiple Introduction to the history of multiple sclerosis,” *Acta neurológica Colomb.*, vol. 31, no. 1700, pp. 119–

- 124, 2015, [Online]. Available: [file:///C:/Users/Mariibeell/Desktop/ENFERMERÍA/6 semestre/investigaci3n/esclerosis/Cavo, P. 2015.pdf](file:///C:/Users/Mariibeell/Desktop/ENFERMERÍA/6%20semestre/investigaci3n/esclerosis/Cavo,%20P.%202015.pdf).
- [18] A. L. Ruiz Rodríguez *et al.*, “Bases biológicas y patobiológicas humanas de la esclerosis lateral amiotrófica: [revisión],” *Univ. Médica*, vol. 47, no. 1, pp. 35–54, 2015.
- [19] M. Scull Torres, “Cuidado paliativos en esclerosis lateral amiotrófica,” *Escler. Laterl Amiotrófica*, vol. 24, no. 3, pp. 68–76, 2014, [Online]. Available: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revciemedhab/cmh-2018/cmh181h.pdf>.
- [20] A. Camacho, J. Esteban, and C. Paradas, “Report by the Spanish Foundation for the Brain on the social impact of amyotrophic lateral sclerosis and other neuromuscular disorders,” *Neurología*, vol. 33, no. 1, pp. 35–46, 2018, doi: 10.1016/j.nrl.2015.02.003.
- [21] R. J. Charpentier Molina and L. Q. K. Vinicio, “Manejo clínico inicial de la esclerosis lateral amiotrófica,” *Rev. Médica Sinerg.*, vol. 6, no. 2, 2021.
- [22] W. Ito *et al.*, “Clinical evaluation after a notification policy of linezolid use: A case series of 22 patients,” *J. Chemother.*, vol. 21, no. 1, pp. 52–57, 2009, doi: 10.1179/joc.2009.21.1.52.
- [23] P. Farmacol, “Esclerosis lateral amiotrófica,” *Cons. Gen. colegios Farm.*, vol. 143, no. 60, pp. 1–30, 2020, [Online]. Available: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informe-s-tecnico-profesionales/Documents/Informe-ELA-PF143.pdf>.
- [24] T. M. Jiménez, “Esclerosis Lateral Amiotrófica : Enfermedad , tratamiento actual y nuevas líneas de investigación,” *Univ. Complut.*, 2017.
- [25] C. Quarracino, R. Carlos, and E. Rodríguez, “Neurología Argentina,” *Cross Mark*, vol. 6, no. 2, pp. 91–95, 2014, [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-esclerosis-lateral-amiotrofica-ela-seguimiento-S1853002814000330>.
- [26] E. N. S. D. E. Inter, “Efectividad y seguridad del riluzol en esclerosis lateral amiotrófica (ELA),” *Inst. Eval. Tecnol. en salud*, vol. 2, no. 1, pp. 1–3, 2014.
- [27] J. J. López Gómez, M. D. Ballesteros Pomar, F. Vázquez Sánchez, A. Vidal Casariego, A. Calleja Fernández, and I. Cano Rodríguez, “Efecto del soporte

- nutricional sobre la supervivencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica,” *Nutr. Hosp.*, vol. 26, no. 3, pp. 515–521, 2015, doi: 10.3305/nh.2011.26.3.4584.
- [28] S. G. Trujillo, “Potenciales evocados en la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Revisión Bibliográfica,” *Fac. Psicol.*, vol. 20, no. 9, pp. 1–24, 2018.
- [29] M. Macho Mier, “PATOLOGÍA DE LAS MOTONEURONAS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA): Bases celulares y moleculares de la patogenia,” vol. 23, no. 9, pp. 1–50, 2017, [Online]. Available: file:///C:/Users/Yulia/Downloads/Macho Mier Maria (4).pdf.
- [30] R. K. A. Bunton-Stasyshyn, R. A. Saccon, P. Fratta, and E. M. C. Fisher, “SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes,” *Neuroscientist*, vol. 21, no. 5, pp. 519–529, 2015, doi: 10.1177/1073858414561795.
- [31] P. Lillo *et al.*, “Manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas en demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica: dos polos de una entidad común,” *Rev. méd. Chile*, vol. 142, no. 7, pp. 867–879, 2014, doi: 10.4067/S0034-98872014000700007.
- [32] S. Espinoza Ortiz, “EFECTO DE UN TRATAMIENTO EXPERIMENTAL EN PROCESOS CELULARES ALTERADOS EN MODELOS ANIMALES DE ELA,” *Zaguan.Unizar.Es*, vol. 27, no. 7, pp. 1–100, 2015, [Online]. Available: <http://zaguan.unizar.es/TAZ/EUCS/2014/14180/TAZ-TFG-2014-408.pdf>.
- [33] G. Mariño, M. Niso, E. Baehrecke, and G. Kroemer, “Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis,” *Journal of Speech and Hearing Research*, vol. 33, no. 2, pp. 407–409, 2014, doi: 10.1044/jshr.3302.407.
- [34] G. Harwood, “Hechos sobre la esclerosis lateral amiotrófica,” *Asoc. la Distrofia Muscularlar*, vol. 33, no. 56, p. 5, 2014, [Online]. Available: http://www.mda.org/sites/default/files/publications/Facts_ALS_Spanish_0.pdf.
- [35] D. Castro, E. Díaz, I. Lombardo, P. Cassina, and L. Martínez-Palma, “Participación de los astrocitos y del transportador de glutamato EAAT2/GLT1 en la Esclerosis Lateral Amiotrófica Role of astrocytes and glutamate transporter EAAT2/GLT1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *An. La Fac. Med. Univ. La República, Uruguay*, vol. 4, no. S1, pp. 62–74, 2017, [Online]. Available:

- <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/285>.
- [36] A. G. Casanova, M. Corada, L. Vicente-Vicente, M. T. Hernández-Sánchez, A. I. Morales, and M. Prieto, "Exposición a pesticidas y esclerosis lateral amiotrófica: Cuantificación de la relación causa-efecto a través de la técnica de meta-análisis," *Rev. Toxicol.*, vol. 33, no. 2, pp. 84–87, 2016.
- [37] J. Zabala Mene, "Esclerosis lateral amiotrófica. Revisión Bibliografica," *Esc. Univ. Enfermería Huesca*, vol. 22, no. 22, pp. 1–15, 2019, [Online]. Available: <https://zaguan.unizar.es/record/96629/files/TAZ-TFG-2020-1712.pdf>.
- [38] T. D. E. F. I. N. D. E. Grado, "Proyecto de investigación : Nivel de conocimiento sobre los cuidados que tiene el personal de enfermería del HUC y del HUNSC sobre la Esclerosis Lateral," *Univ. la laguna*, vol. 24, no. 10, pp. 1–27, 2017, [Online]. Available: [https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/9117/Proyecto de investigacion Nivel de conocimiento que tiene el personal de enfermeria del HUC y del HUNSC sobre la Esclerosis Lateral Amiotrofica..pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/9117/Proyecto%20de%20investigacion%20Nivel%20de%20conocimiento%20que%20tiene%20el%20personal%20de%20enfermeria%20del%20HUC%20y%20del%20HUNSC%20sobre%20la%20Esclerosis%20Lateral%20Amiotrofica..pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- [39] González de la Huebra-Rodríguez IJ, Riverol-Fernández M. Esclerosis lateral amiotrofia: caso clínico y revisión bibliográfica [Tesis en Internet]. Pamplona: Universidad de Navarra; 2016 [citado 15 de May de 2017]. Disponible en: <https://www.unav.edu/documents/29044/3856238/P8.T5M+Gonz%C3%A1lez+de+la+Huebra+Rodr%C3%ADguez%2C%20Ignacio+Javier.pdf>
- [40] Fernández-Lerones MJ, De la Fuente-Rodríguez A. Esclerosis lateral amiotrófica [Inter-net]. Cantabria: Centro de Salud Altamira. Puente San Miguel. [citado 21 de May de 2017]; 2017. Disponible en: http://mgyf.org/wpcontent/uploads/2017/revistas_antes/revista_130/568-570.pdf.
- [41] De Jesús-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2016 Oct;72(2):245-56. DOI 10.1016/j.neuron.2018.09.011.
- [42] Bettini M, Vicens J, Giunta DH, Rugiero M, Cristiano E. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in an HMO of Buenos Aires, Argentina. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019 Dec;14(7-

8):598-603. DOI 10.3109/21678421.2016.808225.