

**Universidad de Sevilla**  
**Facultad de Farmacia**



**“Fisiopatología de la Esclerosis  
Lateral Amiotrófica”.**

Alumno: David Carrasco Márquez

**Universidad de Sevilla**  
**Facultad de Farmacia**



**Trabajo Fin de Grado**  
**Grado en Farmacia**  
**“Fisiopatología de la Esclerosis Lateral**  
**Amiotrófica”**

**David Carrasco Márquez**  
**Sevilla, 4 de julio de 2016**

**Departamento de Fisiología**  
**Tutor: Pedro Núñez Abades**  
**Trabajo de revisión bibliográfica**



## • Resumen:

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), o enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad rara, progresiva, de las neuronas motoras, que aparece aproximadamente en entre 1 y 2 personas por cada 100.000 habitantes al año, globalmente. La mayoría de los casos son de ELA esporádica, aunque es igualmente importante la ELA familiar, ya que ambas son típicamente mortales entre 2 y 5 años desde el diagnóstico. El origen de la enfermedad es desconocido, aunque algunas hipótesis sugieren que se debe a estrés oxidativo, excitotoxicidad por glutamato, o que es multifactorial. Sí se sabe que en la ELA familiar, existen ciertos genes cuya mutación se ha asociado a la aparición de la enfermedad.

Las técnicas y tipos de certeza en el diagnóstico han sido revisadas en diversas ocasiones, siendo la base de estos progresos los Criterios de el Escorial, establecidos por la Federación Mundial de Neurología en 1990. Los pacientes de ELA, conforme avanza la enfermedad, presentan debilidad muscular, pierden movilidad y coordinación en la musculatura esquelética y ven afectada su capacidad para tragar alimentos o para respirar, de forma que el paciente necesitaría ventilación mecánica. No se ven alteradas las neuronas motoras que inervan los músculos oculares, ni tampoco, los sentidos del paciente no son afectados. El único tratamiento de eficacia probada es el riluzol, capaz de prolongar en unos meses la vida de los afectados por esta patología, aunque se están estudiando distintos marcadores y fármacos para el diagnóstico precoz y tratamiento de ELA, respectivamente.

Las **palabras clave** utilizadas son: “motor neuron diseases”, “ALS”, “ALS risk factors”, “ALS treatment”, “ALS etiology”, “ALS epidemiology”, “ALS symptoms”, “ALS diagnosis”.



## • Índice

• Introducción: .....	5
• Objetivos de la revisión: .....	7
• Metodología: .....	7
• Resultados y discusión: .....	9
1- Motoneuronas en el Sistema motor y contracción muscular: .....	9
1.1- Motoneuronas en el Sistema motor, organización jerárquica: .....	9
1.1.1- Motoneuronas primarias o tipo alfa, de la médula y del tronco del encéfalo: .....	9
1.1.2 - Tronco del encéfalo.....	10
1.1.3- Corteza cerebral .....	10
1.2.1- Traducción de los potenciales de acción en contracción muscular .....	13
2- Esclerosis lateral amiotrófica .....	14
3- Epidemiología de ELA: .....	16
3.1- Epidemiología global de ELA: .....	16
3.2 – ELA en España:.....	17
4- Factores de riesgo de ELA:.....	18
4.1 – Estilo de vida, dieta y forma física: .....	18
4.2 - Atletismo, encefalopatía traumática crónica y ejercicio físico: .....	19
4.3 - Factores de riesgo ocupacional y medioambiental: .....	20
4.4 - Antecedentes familiares en ELA: .....	22
5 - Patogénesis de ELA .....	22
5.1 - Factores genéticos de ELA: .....	23
5.2 - Excitotoxicidad: .....	25
5.3 - Estrés oxidativo: .....	25
5.4 - Agregación de proteínas: .....	27
5.5 – Neuroinflamación:.....	27
6 - Diagnóstico, signos y síntomas:.....	29
6.1 – Diagnóstico diferencial de ELA:.....	29
6.2 - Signos y síntomas: .....	31
7 – Tratamiento y biomarcadores de ELA: .....	33
• Conclusiones.....	38
• Bibliografía .....	40



## • **Introducción:**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es uno de los trastornos de las neuronas motoras mejor conocido, además de una enfermedad fatal. Se caracteriza por la degeneración progresiva de las motoneuronas superiores e inferiores, incluyendo la corteza motora, que provocan en los pacientes signos y síntomas de atrofia muscular progresiva y debilidad, fatiga y problemas al tragar, que típicamente conducen a fallo respiratorio y muerte. Los déficits funcionales progresivos derivados de la degeneración de las neuronas motoras llevan a una pérdida de independencia que puede afectar psicológicamente a los pacientes y a su entorno.

Estos signos y síntomas son comunes en distintas patologías de las neuronas motoras, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad y hace necesario establecer unos criterios claros de diagnóstico que permitan identificar los casos de ELA y favorecer el avance uniforme y contrastable en la investigación de la patología. El origen de esta patología no está definido, aunque se cree que puede ser multifactorial y se ha demostrado la influencia de factores genéticos. La supervivencia media global es de 2 a 4 años desde su inicio, y solo entre el 5-10% de los pacientes sobrevive más de 10 años.

En cuanto a la posibilidad de tratamiento farmacológico, actualmente no se ha demostrado la existencia de ninguno efectivo para esta enfermedad, al margen del riluzol, que tan solo prolonga en unos meses la esperanza de vida de los pacientes en tratamiento. Por tanto, el tratamiento de la enfermedad es paliativo. El duro pronóstico de ELA hace que en gran parte de los casos pueda ser necesaria la asistencia psicológica periódica, tanto para los pacientes como para sus familiares.

Son muy diversas las fuentes de información sobre ELA disponibles, sin embargo, no se dispone de muchas revisiones actualizadas que abarquen la globalidad de los aspectos de interés para profesionales de la salud, pacientes de ELA o familiares. Esta revisión trata de proveer la información necesaria para reflejar el avance actual en distintos campos de estudio de la enfermedad, además de la posibilidad de entender la situación de los pacientes de ELA y su entorno, conocer las posibilidades en cuanto a futuras líneas de investigación y proporcionar una bibliografía contrastada, fiable y, en la medida de lo posible, actualizada.





## • **Objetivos de la revisión:**

- 1.** Exponer de forma simplificada qué es la ELA y qué caracteriza a esta enfermedad.
- 2.** Proporcionar un enfoque actualizado y simplificado sobre las vías motoras y el funcionamiento de las motoneuronas alfa, de forma que se facilite la comprensión de los signos y síntomas que presentan los afectados por la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- 3.** Actualizar y aunar la información disponible respecto a la epidemiología, etiología, tratamiento y pronóstico de la ELA, para facilitar el acceso a dichos contenidos.
- 4.** Establecer un pronóstico sobre futuras líneas de investigación y sus posibles objetivos.

## • **Metodología:**

Para la obtención de la información contenida en esta revisión bibliográfica, se han utilizado diversas bases de datos, entre las cuales figuran: Pubmed, Medlineplus, Catálogo Fama de la Universidad de Sevilla, Google Académico, Scopus y DialnetPlus.

Los criterios utilizados para seleccionar y aceptar material bibliográfico son:

Aquellos artículos, capítulos de libro y textos electrónicos publicados entre 1990 y 2016, priorizando los más recientes y aquellos procedentes de revistas científicas de mayor prestigio, artículos con acceso al texto completo por institución, a través del usuario virtual de la Universidad de Sevilla, libros y monografías en sus ediciones más recientes.

En cuanto a las premisas para rechazar material bibliográfico: se han descartado fuentes de información poco relevantes publicadas antes de 1990, aquellas procedentes de referencias de dudosa veracidad, o las que por su contenido no se podían adaptar a los objetivos de la revisión.



## • Resultados y discusión:

### 1- Motoneuronas en el Sistema motor y contracción muscular:

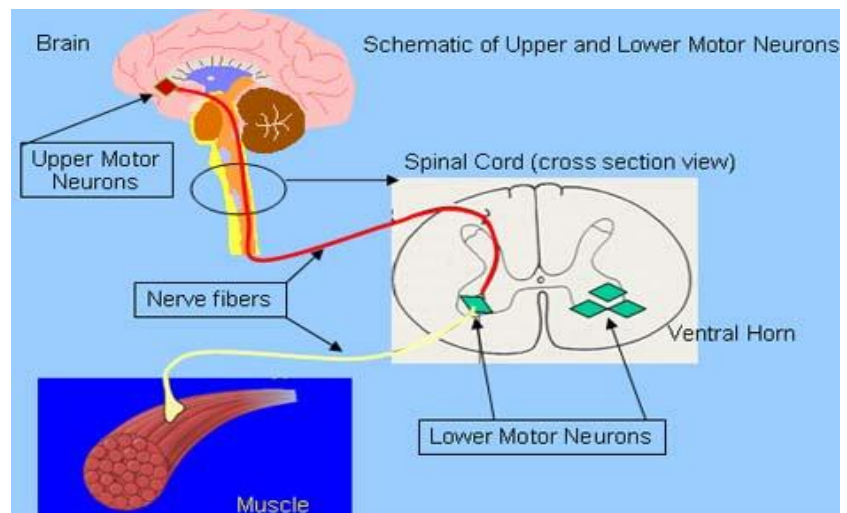
El avance progresivo de la Esclerosis Lateral Amiotrófica se debe a la degeneración de las neuronas motoras. Los signos y síntomas característicos de esta patología, así como su avance, podrán entenderse mejor una vez explicadas las funciones de las neuronas motoras en el organismo.

#### 1.1- Motoneuronas en el Sistema motor, organización jerárquica:

Son diferentes componentes los que constituyen el sistema motor, los cuáles están interrelacionados y siguen una trayectoria descendente.

Las neuronas motoras (o motoneuronas) de la médula y el tronco del encéfalo, llamadas motoneuronas superiores, originan todos los movimientos producidos, de forma que para conseguirlo, estas inervan los músculos a través de las neuronas motoras inferiores (Figura 1).

El encéfalo y neuronas de la corteza cerebral son los encargados de coordinar y controlar a dichas motoneuronas.



**Figura 1. Esquema de las neuronas motoras superiores e inferiores, e inervación de las fibras nerviosas (The ALS Association, 2016).**

Existen tres niveles principales de control motor: médula espinal, tronco del encéfalo y corteza cerebral (Soriano y cols., 2007).

#### 1.1.1- Motoneuronas primarias o tipo alfa, de la médula y del tronco del encéfalo:

Constituyen el estrato inferior de la jerarquía del sistema motor, en ellas convergen todas las directrices motoras de los niveles superiores (Soriano y cols., 2007).

Hay dos categorías de neuronas motoras inferiores de la médula espinal: motoneuronas alfa, y motoneuronas gamma. Las motoneuronas alfa controlan directamente la

producción de fuerza en los músculos, siendo inervadas las fibras extrafusales de un único músculo por cada motoneurona alfa, y constituyendo en su conjunto la unidad motora, unidad básica del control motor. En cuanto a las motoneuronas gamma, inervan las fibras intrafusales musculares, facilitando su adaptación al contraerse las fibras extrafusales (Bear y cols., 2015).

### **1.1.2 - Tronco del encéfalo**

En la jerarquía del sistema motor ocupa un nivel intermedio. Se encarga del control motor de los músculos de la cara, el cuello y los ojos y transmite información de la médula espinal al encéfalo y viceversa (Kandel y cols., 2012).

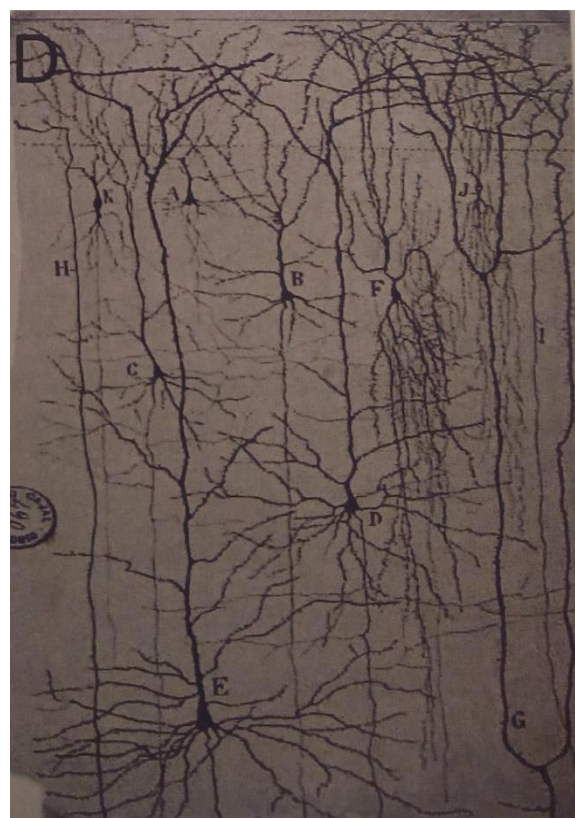
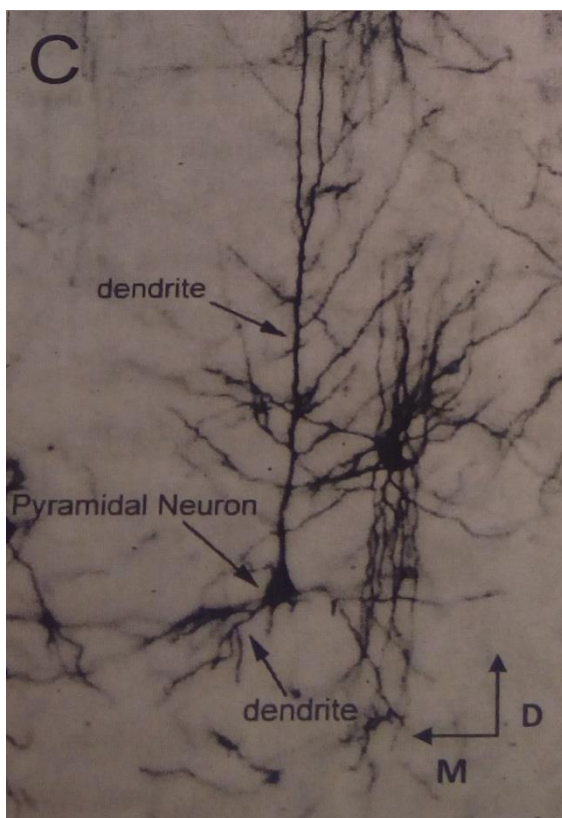
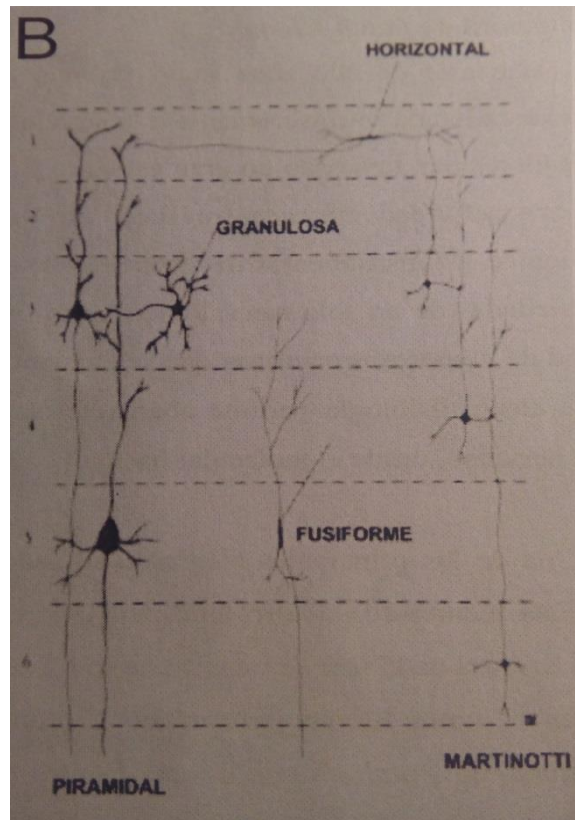
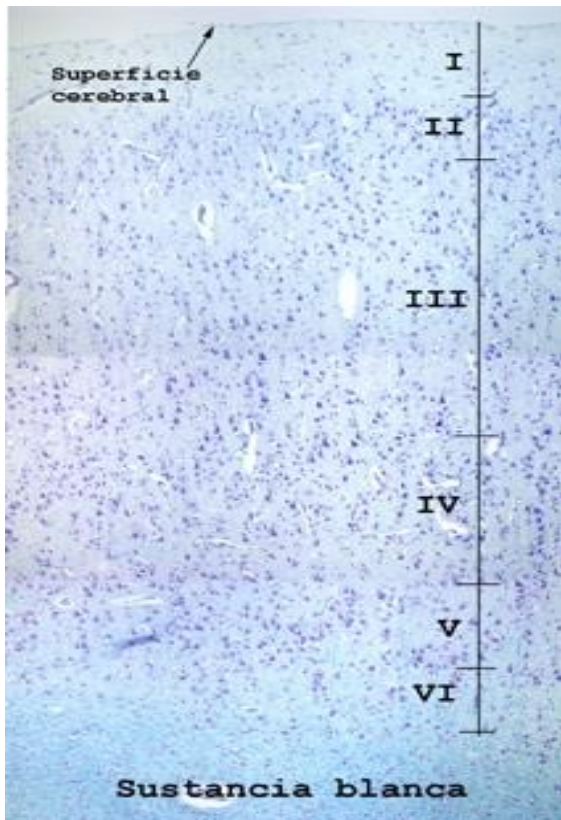
Desde distintos núcleos que constituyen en el tronco del encéfalo se originan vías descendentes hacia la médula espinal, dichos núcleos son: el tracto tectoespinal, el vestibuloespinal, el reticuloespinal pontino, y el reticuloespinal lateral; que constituyen la vía descendente ventromedial (Bear y cols., 2015).

### **1.1.3- Corteza cerebral**

Constituye el nivel superior de la jerarquía motora. Engloba las áreas de asociación de la corteza parietal y prefrontal y las áreas propiamente motoras (las áreas premotoras y motora primaria) (Soriano y cols., 2007).

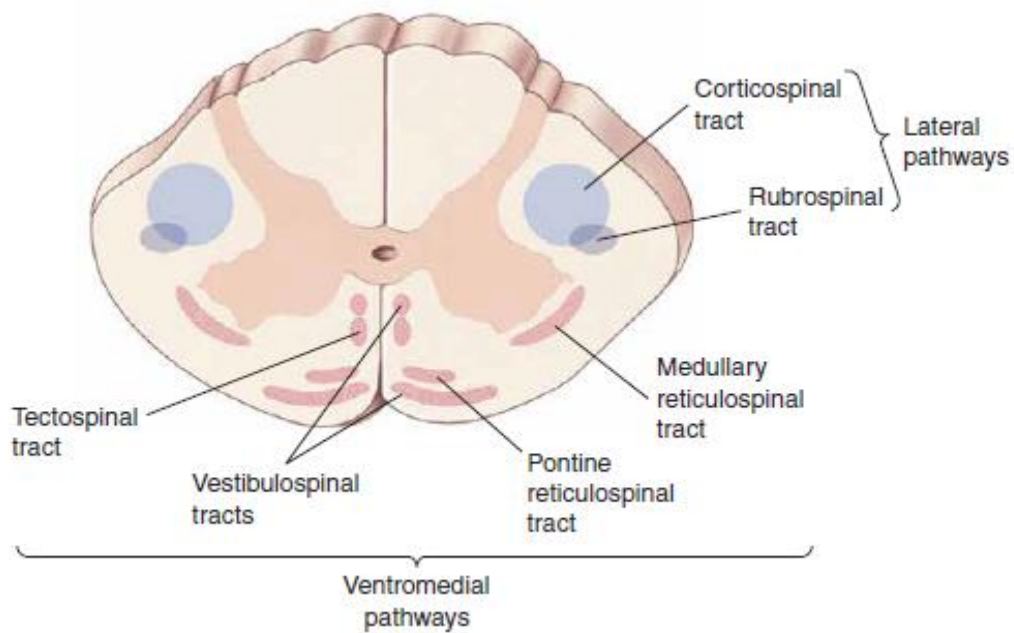
La corteza motora se encarga de la planificación, iniciación y dirección de los movimientos voluntarios. Está constituida por seis capas diferenciadas de células (Figura 2.A), al igual que cualquier zona de la corteza cerebral, entre las que las capas I, III y V son las predominantes, formadas los cuerpos de las neuronas piramidales (Figura 2.B). Estas neuronas presentan un cuerpo celular triangular o piramidal, de gran tamaño (Figura 2.C), y un árbol dendrítico orientado perpendicularmente a la superficie del cerebro (Figura 2.D). A través de los axones de estas neuronas parten las eferencias excitadoras hacia la médula espinal por la vía corticoespinal (Oswald y cols., 2013).

Las vías motoras descendentes, lateral y ventromedial, cuyo origen se encuentra en la corteza y el tronco del encéfalo, respectivamente, son esenciales para el control de los movimientos voluntarios, y representan el nexo entre los pensamientos y las acciones (Figura 3). De esta forma, la influencia de la corteza cerebral puede ejercerse directamente por medio de proyecciones sobre la médula (vía lateral) o, indirectamente, mediante proyecciones a centros del tronco del encéfalo (vía ventromedial), los cuáles envían la información hacia la médula espinal (Bear y cols., 2015).



**Figura 2. Histología de la corteza cerebral. 2.A** Capas de la corteza motora. **2.B** Morfología y situación de las neuronas piramidales en la corteza cerebral.

(<https://sites.google.com/site/cerebrohumanoycalculoracional/el-cerebro-humano/estructura-cerebral/neocorteza/corteza-cerebral-y-areas-funcionales>) **2.C** Morfología detallada de las neuronas piramidales. **2.D** Distribución de las dendritas en las capas de la corteza. (Cajal, 1899)



**Figura 3. Esquema de la sección de la médula espinal. Vías descendentes lateral y ventromedial y tractos que las conforman.** (Bear y cols., 2015)

El hecho de que los órdenes que proceden desde los niveles superiores del sistema motor, puedan llegar directa e indirectamente a los niveles inferiores, pone de manifiesto que los sistemas motores no sólo están organizados en serie, sino también en paralelo. Este procesamiento en paralelo y en serie de las vías motoras descendentes, proporciona una mayor capacidad de procesamiento y de adaptación en el control motor (Soriano y cols., 2007).

### **1.2- Motoneuronas en la contracción muscular:**

“Las motoneuronas alfa son neuronas motoras que tienen su cuerpo en el asta anterior o central de la médula espinal y en núcleos motores de los pares craneales” (Soriano y cols., 2007). Inervan a los músculos esqueléticos a través de sus axones mielínicos, mediante los cuales llevan información desde el Sistema Nervioso Central (Bear y cols., 2015).

La sinapsis de las motoneuronas con la placa terminal en la membrana de una fibra muscular, constituye la unión neuromuscular (Figura 4) (Kandel y cols., 2012).

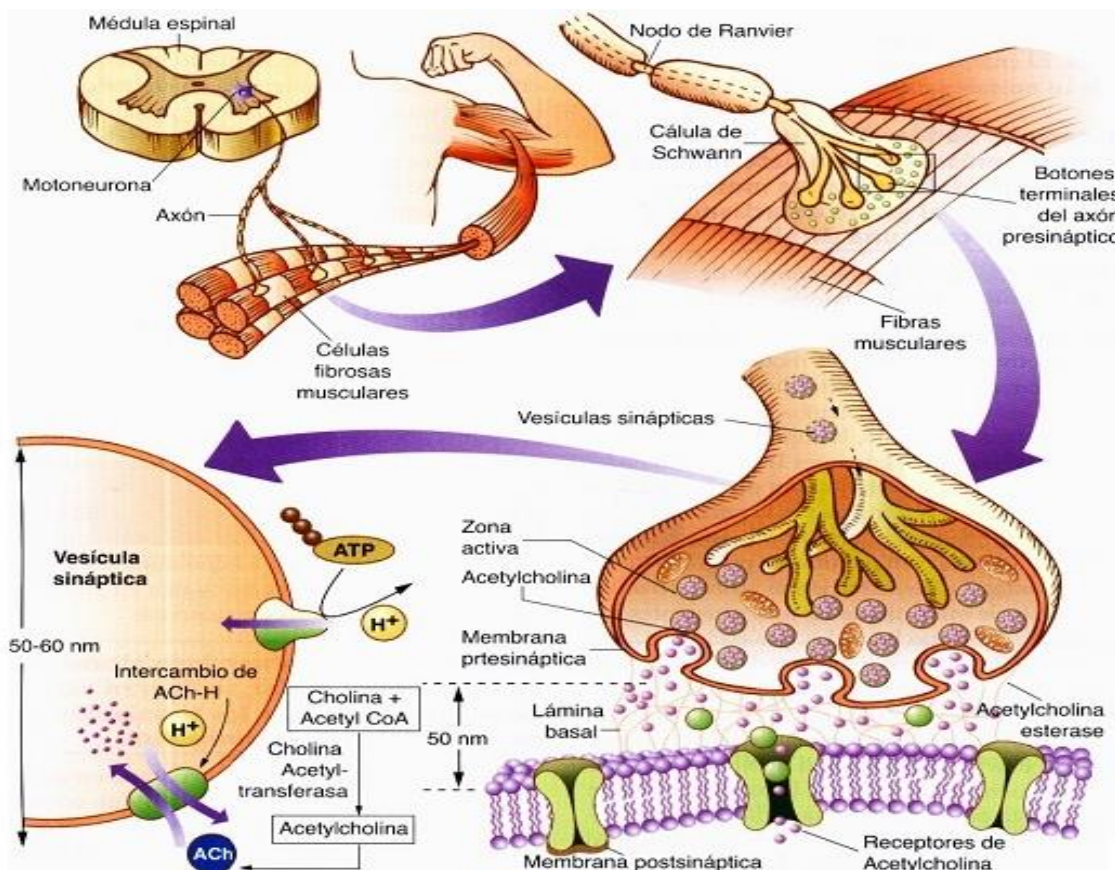


Figura 4. Esquema de la unión neuromuscular. (Chicharro López, J y Fernández Vaquero, 2006).

### **1.2.1- Traducción de los potenciales de acción en contracción muscular**

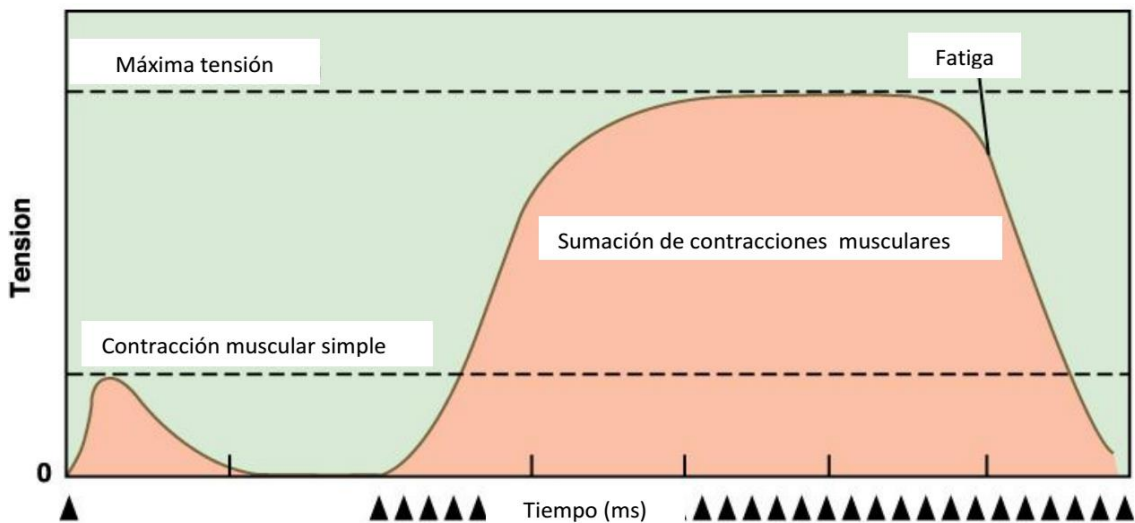
Los axones de las motoneuronas alfa se ramifican al llegar al músculo y pierden su capa de mielina. Estas ramificaciones acaban en botones terminales, que penetran hasta una zona especializada de la membrana de la célula muscular, la placa terminal (Soriano y cols., 2007).

Varios procesos químicos consecutivos originan el mecanismo de la contracción. En primer lugar, la célula muscular, tiene carga eléctrica negativa en reposo, es decir, está polarizada (Suárez, 2013). La motoneurona proveniente de la médula espinal libera acetilcolina en la unión neuromuscular, la cual se une a sus respectivos neuroreceptores en la membrana muscular, de forma que provoca la apertura de canales de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> y por tanto, el sodio entra en el músculo y el potasio sale del mismo, generando una despolarización (Kandel y cols., 2012)

Como resultado, el calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico se libera y se une a la troponina C, de forma que los sitios de unión de la actina, se orientan para facilitar la unión a la miosina. Si en el músculo hay adenosín trifosfato (ATP), entonces la ATPasa



del músculo desfosforila el ATP liberando energía para que la cabeza de la miosina se una a la actina, la cual se desliza entre los filamentos de miosina.



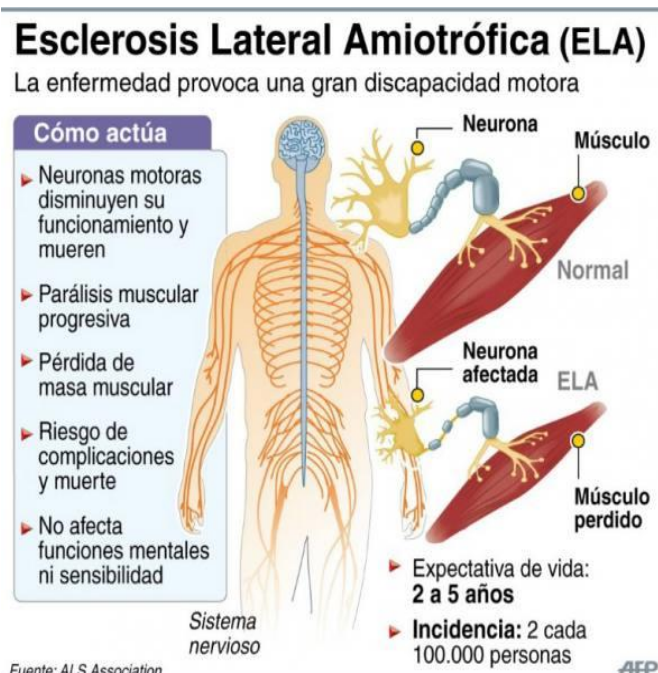
**Figura 5. Esquema de la contracción muscular simple y suma de contracciones musculares.** (Suárez, 2013)

Al terminar la acción de la acetilcolina, la célula muscular se repolariza, el calcio vuelve al retículo sarcoplásmico y la célula se relaja. Toda esta secuencia de despolarización y repolarización constituye el potencial de acción.

La célula muscular puede ser reestimulada cuando se está repolarizando, de forma que pueden sumarse contracciones musculares, incrementando la tensión o fuerza que puede generar el músculo (Figura 5) (Suárez, 2013).

## 2- Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rara, caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas alfa de la médula espinal y tronco del encéfalo, aunque también las neuronas motoras de la corteza cerebral se ven afectadas.



**Figura 6. Esquema-resumen de las características de ELA.** (The ALS Association, 2016)

Los signos iniciales de la enfermedad son debilidad y atrofia muscular, perdiéndose progresivamente funcionalidad en diversos músculos, y finalizando en gran parte de los casos con el fallecimiento debido al fallo respiratorio (Figura 6) (Bear y cols., 2015).

Es el trastorno mejor conocido de las neuronas motoras, también es denominado enfermedad de las neuronas motoras y enfermedad de Lou Gehrig, debido al conocido caso de un jugador americano de béisbol que falleció por ELA en 1941 (Figura 7) (The ALS Association, 2016).



**Figura 7. Lou Gehrig y Stephen Hawking, casos más famosos de ELA.** (The ALS Association, 2016)

Hasta ser descrita inicialmente por Charcot (en 1869), era considerada una enfermedad muscular. Amiotrofia era el término utilizado para designar la atrofia neurógena de las fibras musculares; y en cuanto a “esclerosis lateral”, se refiere a la dureza, por cicatrización, que se observa en los tractos anterior y lateral corticoespinales, cuando se examina la médula espinal en la autopsia. Esta dureza es consecuencia de la proliferación de astrocitos y la cicatrización de los cordones laterales de la médula espinal. La cicatrización se debe a la degeneración de las neuronas motoras de los haces corticoespinales portadores de los axones de las células premotoras de la corteza y el tronco encefálico a la médula espinal (Leigh y cols., 2013). Conforme avanza la enfermedad, las neuronas premotoras de la corteza, del tronco encefálico y la médula espinal degeneran paulatinamente, excepto las que inervan los músculos oculares y las que participan en el control voluntario de los esfínteres vesicales, que permanecen inalteradas en todos los estadios de la enfermedad. Tampoco se ven afectados el

intelecto, las sensaciones ni la función cognitiva. (Soriano y cols., 2007)(Bear y cols., 2015)

### **3- Epidemiología de ELA:**

#### **3.1- Epidemiología global de ELA:**

Aunque la mayoría de los casos de ELA son esporádicos, aproximadamente el 5% de los casos tienen origen familiar. La edad de inicio de la ELA familiar es aproximadamente de 10 años antes que en ELA esporádica (Camacho y cols., 2015)

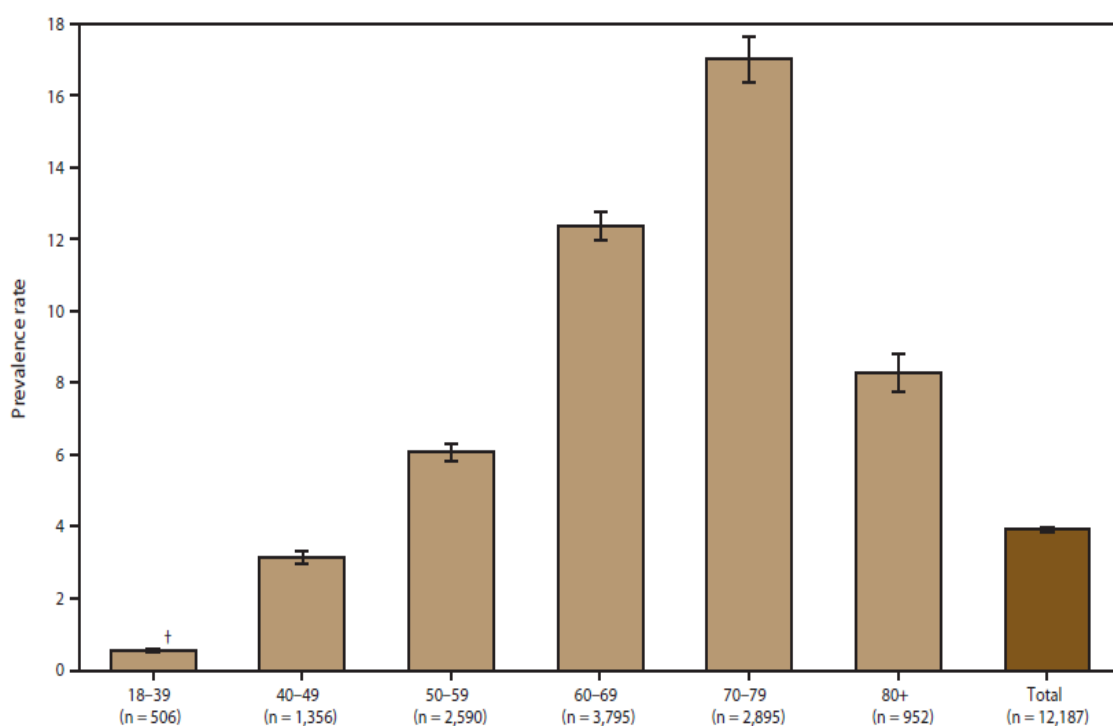
La **incidencia**, o número de nuevos casos por año, es de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes y año para la esclerosis lateral amiotrófica. La mayoría de personas diagnosticadas con ELA tienen entre 55 y 65 años de edad, con una media de edad 55 años en el momento del diagnóstico. El número de casos nuevos varía con la edad. En personas de unos 60 años hay entre tres y cuatro casos nuevos por cada 100.000 personas cada año. Aunque el número de casos nuevos de ELA aumente con la edad hasta los 80 años, a veces se diagnostica en personas de edades comprendidas entre los 20 y los 30 años.

En cuanto a la **prevalencia**, o número de personas viviendo con ELA, varía dependiendo de las distintas regiones geográficas en todo el mundo. En general, esta enfermedad no tiene una prevalencia muy alta, debido a la alta mortalidad asociada. Además, la prevalencia de ELA es mayor en hombres que en mujeres, de acuerdo con la mayor parte de los estudios, excepto en aquellas personas que sobrepasan los 70 años, para los cuáles la prevalencia es similar independientemente del sexo. Por último, se ha observado que en hombres y mujeres blancos, la enfermedad es hasta 2 veces más frecuente que en hombres y mujeres negros (The ALS Association, 2016).

Existe también una forma de ELA relacionada con la localización geográfica, para la cual la prevalencia de ELA es entre 50 y 100 veces mayor en que en cualquier otra parte del mundo. Esta forma afecta a Guam, península de Kii, la tribu de Anguru en Australia, la población de Guadalupe en el Caribe y la población Irian Jaya. Aunque no hay pruebas definitivas, se cree que el aumento en la incidencia de ELA en estas regiones se debe a factores ambientales, específicamente a un aminoácido no proteínico neurotóxico, la  $\beta$ -methilamino-L-alanina (BMAA) en las semillas de *Cycas micronesica*, producida por una cianobacteria simbiótica en sus raíces, que se encuentra frecuentemente en estas áreas. Se especula que los pacientes que desarrollan ELA en

estas regiones son incapaces de evitar la acumulación de BMAA (Camacho y cols., 2015) (Bradley y Mash., 2009).

Entre el 19 de octubre de 2010 y el 31 de diciembre de 2011, el National ALS Registry identificó 12.187 personas viviendo con ELA en **Estados Unidos** (Figura 8), lo que quiere decir que se determinó que había 4 personas de cada 100.000 viviendo con ELA. La información actual sugiere que no hay registros consistentes de la prevalencia en Estados Unidos, sin embargo, está estimada en 5-7 casos por cada 100.000 personas, lo que equivaldría a unos 15.000-21.000 americanos viviendo con ELA (The ALS Association, 2016).



**Figura 8. Prevalencia por grupos de edad en Estados Unidos durante 2010-2011.** (Mehta y cols., 2014)

### **3.2 – ELA en España:**

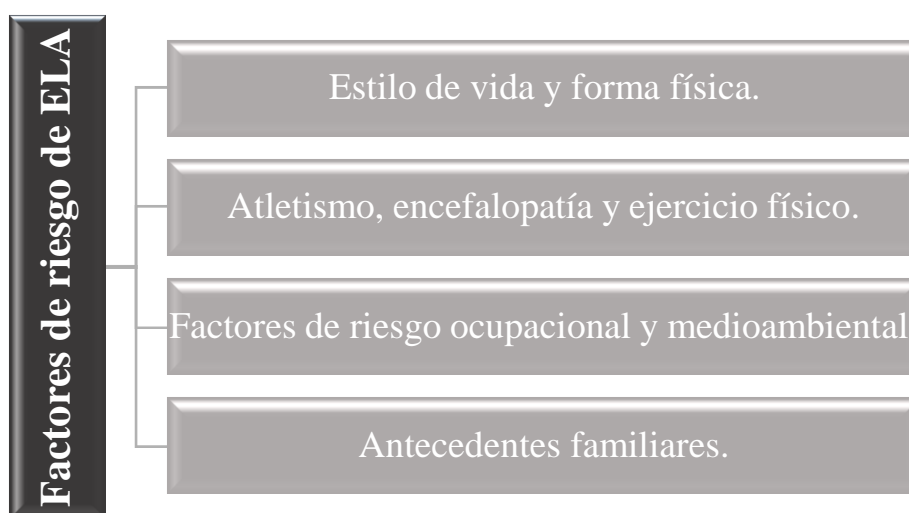
En España, se estima que se diagnostican entre 2 y 3 casos de ELA por día, en total casi 900 casos nuevos cada año. Se estima, además, que son actualmente 4000 las personas viviendo con ELA en España, es decir, una prevalencia de aproximadamente de 1 persona afectada por cada 10.000 habitantes españoles. En cuanto a la tasa de incidencia es de 1 por cada 50.000 habitantes en nuestro país, aunque al igual que en la mayoría de

países desarrollados, se prevé que continúe aumentando en los próximos años, debido, posiblemente, al envejecimiento progresivo de la población (FUNDELA, 2016).

#### **4- Factores de riesgo de ELA:**

La incidencia de esclerosis lateral amiotrófica es muy uniforme en gran parte del mundo, pero se ha observado en las últimas décadas un aumento en esta enfermedad.

Se han propuesto muchos factores de riesgo asociados a la aparición de esclerosis lateral amiotrófica (Figura 9) sin embargo, los únicos en los que está comprobada la relación son la edad, el historial familiar de esclerosis lateral amiotrófica y el sexo masculino (Ingre y cols., 2015).



**Figura 9. Principales factores de riesgo considerados en ELA.**

#### **4.1 – Estilo de vida, dieta y forma física:**

**Fumar:** de acuerdo con análisis médicos basados en la evidencia, fumar es un factor de riesgo probable en ELA. Concretamente se ha asociado el riesgo de padecer ELA a mujeres post-menopáusicas fumadoras, pero no en hombres fumadores.

**Influencia de la dieta:** La relación más investigada de los factores dietéticos y ELA es la asociación del consumo de antioxidantes a un menor riesgo de padecer ELA. Por ejemplo, el uso regular de suplementos de vitamina E se asoció a un menor riesgo de ELA en estudios caso-control en Holanda y Japón. Estos resultados fueron posteriormente corroborados por otro estudio de cortes que medía los niveles séricos de

vitamina E directamente. Además, el uso de altas dosis de vitamina E, como coadyuvante en el tratamiento de ELA con riluzol, aunque no presentaba una mejora en la supervivencia, parecía disminuir la tasa de deterioro funcional.

En otros estudios menores, sin embargo, los niveles de vitamina E en pacientes de ELA e individuos control no diferían en muestras de suero ni de líquido cefalorraquídeo. Por último, otro grupo de antioxidantes asociado a un menor riesgo de ELA son los ácidos grasos poliinsaturados, que podrían modular el metabolismo de lípidos, el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios. Probablemente el uso de antioxidantes sea efectivo al utilizarse en fases tempranas de la enfermedad, o en aquellas personas que ya los ingerían antes del comienzo de la neurodegeneración, pues de esta forma se dificultaría el daño celular por estrés oxidativo y la disfunción de enzimas debida a las alteraciones por especies reactivas de oxígeno.

***Índice de masa corporal y forma física:*** Hay una fuerte impresión clínica de que los pacientes de ELA tienen un mejor nivel de forma física y un menor índice de masa corporal que la media, aunque esto no está firmemente corroborado. Sin embargo, un amplio estudio longitudinal en reclutas suecos, mostró que una mejor forma física, pero no una mayor fuerza muscular, a la edad de 18 años, fue asociada a un mayor riesgo de ELA décadas más tarde. Un bajo índice de masa corporal, y una gran tasa de reducción de este, se han mostrado como indicadores independientes del pronóstico de ELA tras su diagnóstico. Estudios longitudinales de cortes sugieren que un bajo y pre mórbido índice de masa corporal está asociado con una mayor mortalidad por ELA (Gallo V y cols., 2013; O'Reilly y cols., 2013).

#### **4.2 - Atletismo, encefalopatía traumática crónica y ejercicio físico:**

Históricamente, el caso más famoso de ELA a nivel mundial fue el de Lou Gehrig, el conocido jugador de béisbol estadounidense. Diversos estudios han demostrado el aumento en el riesgo de padecer ELA en jugadores de fútbol y fútbol americano, otros atletas, e individuos que realizaran actividad física intensa. La actividad física extenuante, repetidas lesiones en la cabeza, el uso ilícito de sustancias para mejorar el rendimiento, o los productos utilizados para tratar los campos de fútbol, han sido discutidos como potenciales explicaciones para tales elevaciones en el riesgo. Además, se ha propuesto la encefalopatía traumática crónica, enfermedad definida recientemente,

como la posible razón oculta, o el diagnóstico correcto para los casos de ELA en atletas profesionales y quizá entre los militares veteranos.

El ejercicio profesional y el recreacional, han sido identificados como factores de riesgo y protector, respectivamente, para la ELA. De forma similar, un amplio estudio europeo de casos-control, mostró una disminución del riesgo del 51% en deporte organizado, frente a un aumento del 59% del riesgo en el deporte profesional. Sin embargo, aunque estos descubrimientos son muy significativos, no deben tomarse como definitivos, ya que se han realizado con pequeños números de afectados por ELA (Ingre y cols., 2015; Lacorte y cols., 2016).

### **4.3 - Factores de riesgo ocupacional y medioambiental:**

*Ocupación:* se ha observado un mayor riesgo de ELA en trabajadores en distintos empleos con exposiciones aparentemente dispares, como atletas, carpinteros, trabajadores de la construcción, programadores, pastores, médicos... Estos empleos pueden implicar la exposición a productos químicos, pesticidas, metales y campos electromagnéticos, sin embargo, no hay un factor de riesgo común para todos ellos fácilmente identificable. Los empleos que implican exposición a *campos electromagnéticos y/o descargas eléctricas* perceptibles o no, han sido relacionados con una mayor aparición de ELA, aunque los estudios de exposición a campos electromagnéticos en zonas residenciales no han mostrado ninguna correlación con un mayor riesgo de ELA. Esto puede deberse a los distintos niveles de exposición a los que se ven expuestos los individuos estudiados durante su ejercicio profesional, frente a los estudiados en zonas residenciales.

*Exposición a metales:* La existencia de plomo en sangre y hueso han sido relacionados con ELA en diversos estudios, aunque en otros solo se ha demostrado para los niveles en sangre. Los niveles en sangre pueden reflejar la exposición a plomo en el medio ambiente a tiempo real, y posiblemente a la movilización de plomo desde el hueso. En un estudio caso-control observó que los niveles de plomo en sangre de pacientes con ELA eran altos en comparación con los individuos control. Las propiedades neurotóxicas del manganeso son bien conocidas. El manganeso cruza los sistemas de defensa en el plexo coroideo. Y se acumula en el sistema nervioso central, con una

mayor vida media en el tejido nervioso. Los soldados expuestos al manganeso demuestran descoordinación motora en general, y concretamente de las habilidades motoras finas. Las concentraciones de manganeso en muestras de líquido cefalorraquídeo en pacientes con ELA eran significativamente elevadas (unos 5,67 µg/L de media), comparadas con las de los individuos control (con 2,08 µg/L de media). Además, las concentraciones de manganeso eran mayores en el líquido cefalorraquídeo que en el plasma de los pacientes con ELA, sugiriendo un transporte en el sistema nervioso central.

El hierro sirve como cofactor de enzimas reguladoras en la cadena de transporte electrónico en las mitocondrias. La concentración de hierro en el cerebro aumenta con la edad, y la acumulación de hierro ha sido relacionada con otras enfermedades neurodegenerativas. Entre los pacientes de ELA, un aumento en la concentración de hierro ha sido notificado en la parte ventral de la médula espinal y en la corteza motora. El rol potencial del selenio ha sido investigado en agrupaciones endémicas de ELA en zonas ricas en selenio de Dakota del sur. Estudios recientes en Italia sobre los niveles de selenio en líquido cefalorraquídeo han mostrado elevadas concentraciones de selenito, quizá relacionado con la alta exposición a través de la ingesta de agua.

Otros metales: cobre, aluminio, arsénico, cadmio, cobalto, zinc, vanadio y uranio en LCR han sido también encontrados en mayor concentración en paciente de ELA que en individuos control (Roos y cols., 2013).

Pesticidas: Actualmente el amplio uso de estos compuestos hace que puedan encontrarse en distintas concentraciones en aire, comida y agua. La relación entre pesticidas y ELA ha sido expresamente evaluada, y sugerida en estudios previos. En meta-análisis se ha llegado a asociar significativamente un mayor riesgo de ELA, aunque un estudio posterior sugería que dicha correlación era específica de hombres.

La exposición a B-metil-amino-L-alanina (BMAA), ha sido propuesta como explicación a la alta incidencia de ELA en el pacífico oeste. Tradicionalmente se creía que la BMAA era producida por una planta endémica de Micronesia, *Cycas micronesica*, aunque recientemente, se ha observado que la BMAA no surge de la planta en sí, sino de sus cianobacterias. En algunos estudios se ha relacionado una mayor concentración de BMAA en el cerebro y médula espinal de pacientes con Alzheimer y ELA que en individuos sanos o pacientes con otras enfermedades.

Infecciones virales previas también han sido consideradas un factor de riesgo potencial para ELA. Por ejemplo, se ha sugerido el posible papel de infecciones entero-virales en



ELA, ya que neuronas en el cuerno anterior de la médula espinal son las células objetivo tanto en ELA como en infecciones entero-virales, incluyendo poliomielitis. Se detectó mediante RT-PCR in situ ARN de enterovirus en neuronas motoras del cuerno anterior de la médula espinal de pacientes de ELA. La exposición a herpes virus humano 6 se asoció con más del triple de riesgo de padecer ELA, y más de 8 veces el riesgo de padecer ELA en el caso de expuestos a herpes virus humano 8 (Ingre y cols., 2015).

#### **4.4 - Antecedentes familiares en ELA:**

Los estudios en familiares y gemelos son herramientas útiles para identificar el componente hereditario de diferentes patologías. Una enfermedad es considerada hereditaria si el riesgo de desarrollar la misma enfermedad es alto entre los familiares de un paciente concreto, comparado con individuos no relacionados con dicho paciente. En estudios de prevención secundaria en Suecia, se encontró que las familias de pacientes con ELA tenían un riesgo de padecer ELA de entre 3 y 10 veces mayor que la población sueca en general. Un estudio en gemelos suecos identificó 2 de 26 pares de gemelos monocigóticos con ELA concordante, pero ninguno de 51 parejas de gemelos dicigóticos. Esto llevaba a un riesgo relativo de 153<sup>[1]</sup> para gemelos monocigóticos de pacientes de ELA, comparado con la población de Suecia en general. Añadiendo distintos registros de Suecia y Reino Unido, la posibilidad de heredar ELA está estimada en un 61% (Ingre y cols., 2015).

[1]: El riesgo relativo o RR, en estadística, informa del riesgo de un grupo de población expuesto al factor de riesgo en estudio, respecto al riesgo que corre el total de no expuestos a dicho factor de riesgo.

#### **5 - Patogénesis de ELA**

Las investigaciones clínicas y preclínicas llevadas a cabo sobre la etiología y fisiopatología de la ELA, han llevado a la comunidad científica a establecer que ambas son multifactoriales, relacionando diversos mecanismos de acción y factores de riesgo, que provoquen en última instancia una reducción de la actividad motora (Turner y cols., May 2013).

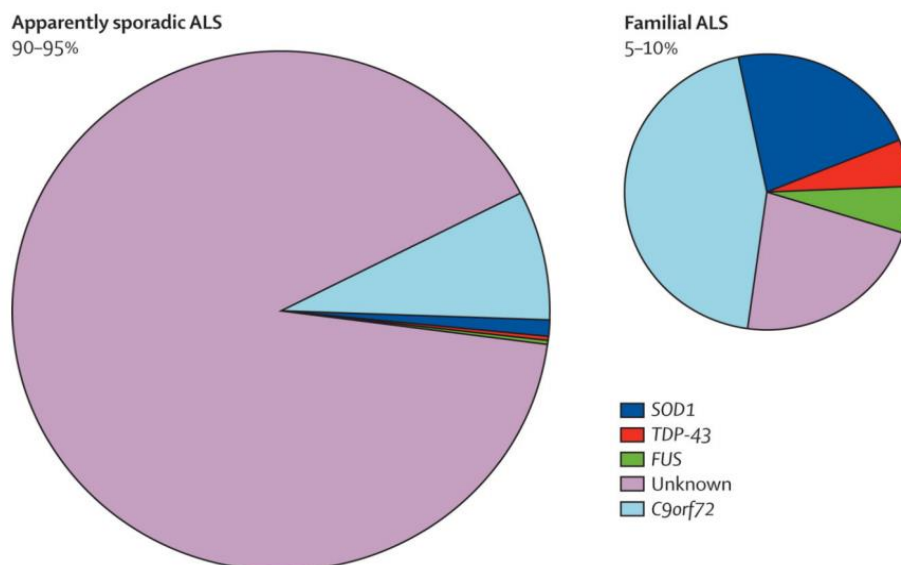
## 5.1 - Factores genéticos de ELA:

En ELA, las motoneuronas superiores e inferiores de la corteza motora, el tronco del encéfalo y la médula espinal, degeneran y mueren.

Existen dos formas principales de ELA según la existencia de antecedentes familiares o no:

- 1) **ELA esporádica:** que es más frecuente, y representa aproximadamente el 95% de casos del total, pero que no se diferencia fenotípicamente de la ELA familiar.
- 2) **ELA familiar:** la cual es hereditaria, y engloba entre el 5 y 10% de los casos de ELA, aunque se cree que el porcentaje puede estar infravalorado.
- 3) **Guamaniana:** forma atípica de ELA en cuanto a su incidencia, que se hizo representativa a partir de la observación de una incidencia extremadamente alta en Guam y en los Territorios en Fideicomiso del Pacífico en la década de 1950.

Entre los genes relacionados con la aparición de ELA, se han descrito distintos polimorfismos ligados a un mayor riesgo de desarrollar ELA esporádica, y una gran variedad de genes relacionados con la aparición de ELA familiar (Figura 10).

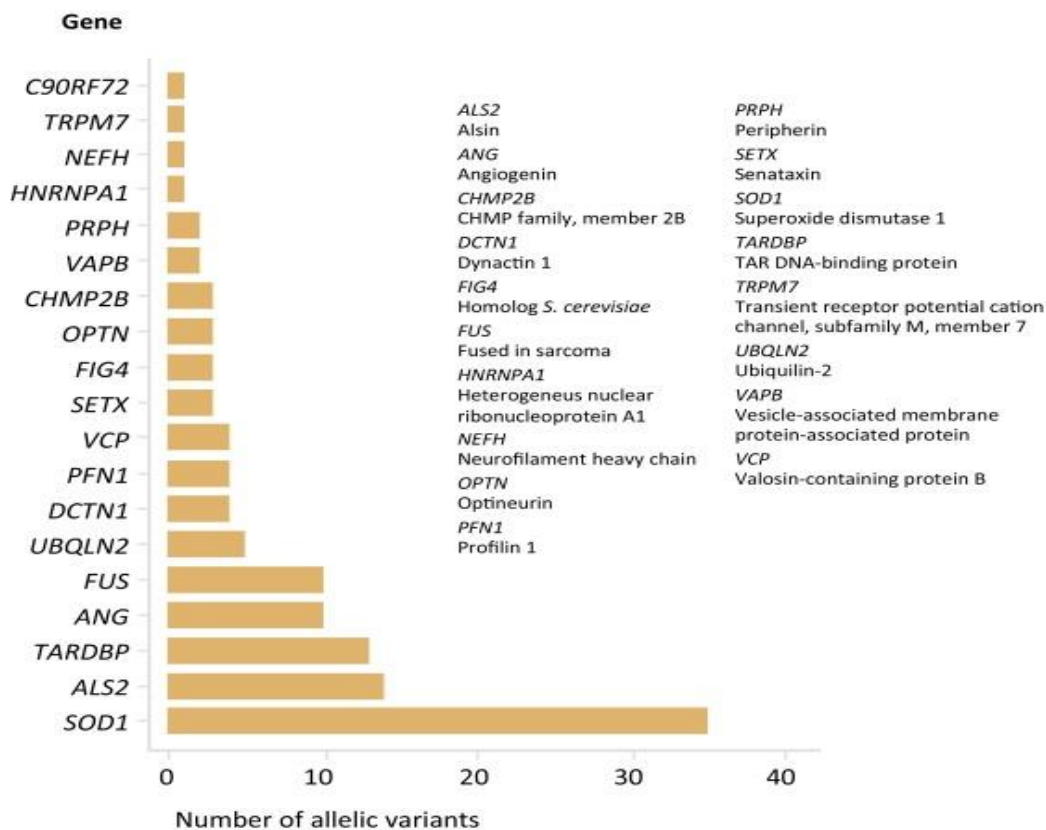


**Figura 10: Proporción de casos de ELA esporádica y familiar y principales genes asociados a ELA familiar.** (Turner y cols., March 2013)

En concreto, gran parte de los casos de ELA familiar se han relacionado a mutaciones en la SOD1, aproximadamente 1 de cada 5 casos (Rosen y cols., 1993)

Recientemente se han descrito otros tres genes, llamados TARDBP, FUS y C9orf72 relacionados con ELA familiar, asociados a la potencial desregulación del procesamiento del ARN, en la patogénesis de ELA. (Turner y cols., March 2013)

Entre los principales genes implicados en el desarrollo de ELA cabe destacar (Figura 11):



**Figura 11. Variantes alélicas relacionadas con la aparición de ELA.** (Caballero-Hernandez y cols., 2015)

-**SOD1** es una enzima que participa en la eliminación de radicales libres, convirtiendo en peróxido de hidrógeno los aniones superóxido. Se encuentra entre el grupo de enzimas denominadas metaloenzimas Cu/Zn (Cobre/Zinc) (Rosen y cols., 1993).

-**TARDBP** (Tar DNA binding protein), cuya mutación se ha relacionado con el desarrollo de ELA por la formación de agregados anormales de la proteína TDP-43 en neuronas y células gliales en la médula espinal de pacientes con ELA familiar y esporádica (Neumann y cols., 2006)

-**C9ORF72** (chromosome 9 open Reading frame 72), es un gen relacionado con ELA mediante la elongación de una secuencia de nucleótidos de una región no codificante del cromosoma 9. Esta mutación está presente en el 25-40% de los casos de ELA

familiar. La importancia de esta mutación fue descubierta gracias a los estudios que demostraron que ELA y DFT (demencia frontotemporal) se heredaban conjuntamente (Renton y cols., 2011)

-Otros genes relacionados con la aparición de ELA son: **VAPB** (vesicle associated membrane protein B), **FUS** (fused in sarcome), **UBQLN2** (ubiquillin 2), **HNRNPA1** Y **HNRNPA2B1** (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A1 y A2/B1) (Kwiatkowski y cols., 2009) (Deng y cols., 2011) (Kim y cols., 2013) (Le Ber y cols., 2014)

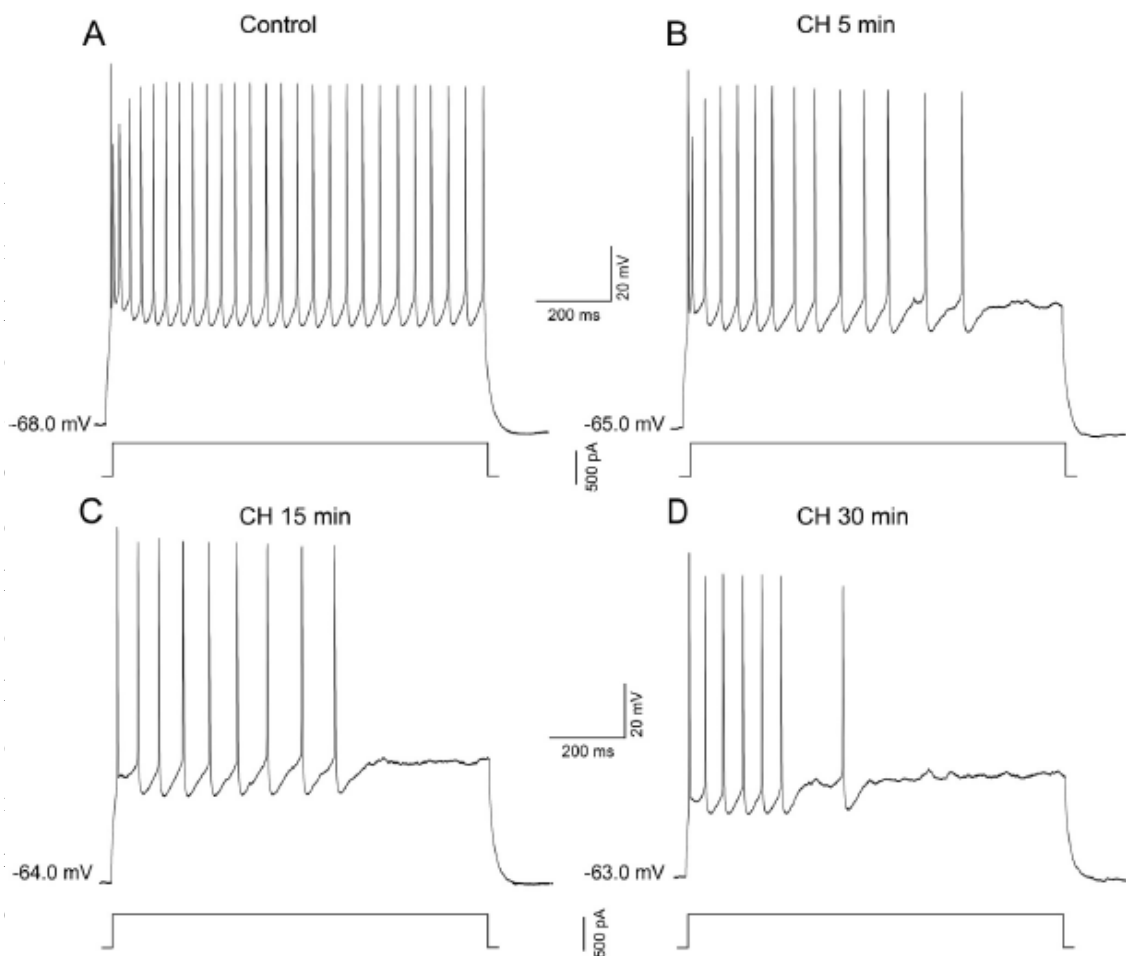
### **5.2 - Excitotoxicidad:**

Se trata de un proceso de muerte neuronal, mediada por el aumento de concentración de Calcio, como consecuencia de la acumulación en el espacio postsináptico de concentraciones tóxicas de neuromoduladores como el glutamato. La propuesta de este mecanismo en la patogenia de ELA, se respalda en la correlación entre la severidad de la enfermedad y los niveles de glutamato en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con ELA. Estudios en ratones transgénicos, sin el transportador de glutamato responsable de su aclaramiento en los astrocitos (EAAT2), tuvieron como resultado muerte neuronal en los ratones. Además, en la autopsia de pacientes de ELA se detectaron anomalías en la expresión de EAAT2 en los tejidos cerebrales y espinales del 80% de los sujetos. Por último, se observó que la sobreexpresión de EAAT2 en ratones transgénicos retrasó la aparición de déficits motores (aumento en el aclaramiento de glutamato), y que las altas concentraciones de peróxido de hidrógeno derivadas de la disfunción de SOD1 afectaban directamente a EAAT2, impidiendo su funcionamiento normal (Turner y cols., May 2013)

### **5.3 - Estrés oxidativo:**

El estrés oxidativo surge de una alteración del equilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y su eliminación, junto a la capacidad del organismo para eliminar o reparar el daño producido por dichas ERO. El efecto acumulado del estrés oxidativo en neuronas que no se replican, puede suponer un factor importante en la ruptura del equilibrio del control homeostático, que conlleve un daño celular capaz de provocar muerte neuronal y el inicio de la neurodegeneración. El estrés oxidativo también produce daño estructural incluso en ADN, cambios en las vías de señalización red-ox (Turner y cols., May 2013).

Se ha demostrado que el estrés oxidativo inducido por hidróperóxido de cumeno, produce alteraciones en el potencial de membrana, despolarización y resistencia de membrana que reducen la excitabilidad en las neuronas piramidales de la corteza motora en ratones. Estos cambios no conducen directamente a muerte celular, pero se asocian a cambios en la capacidad de descargar potenciales de acción repetidamente (Figura 12). Estos estudios sugieren que el estrés oxidativo agudo puede inducir una serie de cambios funcionales no descritos en las neuronas motoras de la corteza que podrían ser relevantes para explicar el papel del estrés oxidativo en ELA (Pardillo-Díaz y cols., 2015).



**Figura 12. Efectos del hidróperóxido de cumeno sobre la capacidad de mantener las propiedades repetitivas de disparo de potenciales de acción en neuronas piramidales de la corteza motora.** (Pardillo-Díaz y cols., 2015)

Las mitocondrias se encargan de la producción de energía intracelular, la regulación de los niveles de calcio, la generación controlada de radicales libres y el control de la apoptosis. El mecanismo concreto que asocia la disfunción mitocondrial con el desarrollo de ELA no se conoce con exactitud, pero se sabe que las mitocondrias desempeñan un papel relevante en la excitotoxicidad y el estrés oxidativo. En pacientes

de ELA se han observado alteraciones funcionales y morfológicas en las mitocondrias, no solo en neuronas motoras, también en el músculo esquelético y otros tejidos.

En diversos estudios se ha demostrado que la excitotoxicidad por glutamato altera el transporte axonal y provoca daño mitocondrial, de forma que perjudica la producción energética de la mitocondria (Dupuis y cols., 2004). Los fallos en el metabolismo energético, derivados de la pérdida de función mitocondrial por estrés oxidativo, parecen contribuir a la degeneración de las neuronas motoras en ELA (Wiedemann y cols., 2002)

#### **5.4 - Agregación de proteínas:**

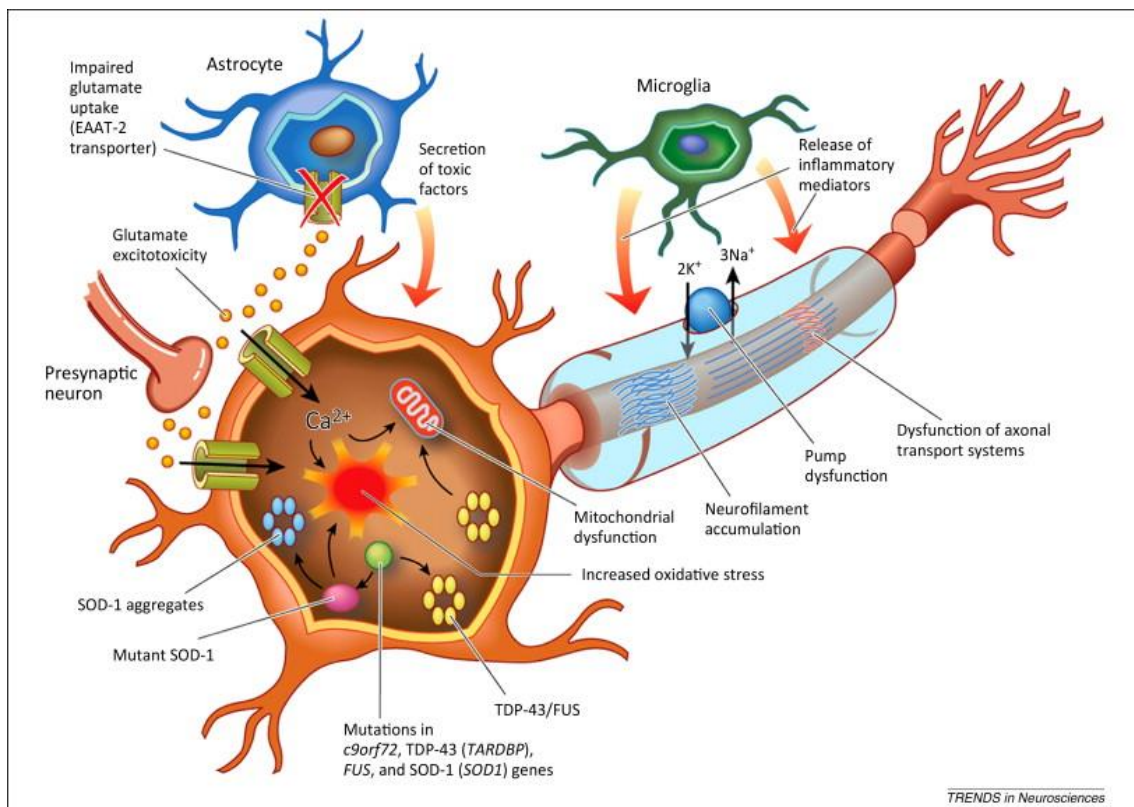
Son varias las patologías neurodegenerativas en las que se ha relacionado un plegamiento de proteínas anómalo, con el desarrollo de agregados proteicos intracelulares que favorecen el avance del trastorno. Los agregados de la ribonucleoproteína TDP-43, detectados en pacientes de ELA esporádica son un ejemplo de este mecanismo. TDP-43 regula la transcripción, maduración, procesamiento y transporte del ARN. Se encuentra normalmente en el núcleo celular, donde se puede unir a ADN, ARN y otras proteínas y formar agregados intranucleares.

También se ha observado en casos de ELA esporádica, agregados de la proteína FUS, similares a los de TDP-43, ya que es una proteína de unión a ADN y ARN de localización nuclear en condiciones fisiológicas. En cuanto a los agregados proteicos en casos de ELA familiar, los observados estaban constituidos por SOD1, TDP-43 y FUS (Mackenzie y cols., 2010) (Deng y cols., 2011).

#### **5.5 – Neuroinflamación:**

Por último, la desregulación del sistema inmunitario en ELA, se propone como mecanismo patogénico debido a la vinculación del sistema inmunitario en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Se ha observado en pacientes de ELA, activación del sistema inmunitario, tanto en sangre periférica como en líquido cefalo-raquídeo (Amor y cols., 2010; Amor y cols., 2014). La neuroinflamación en ELA, cobra importancia en la fisiopatología de enfermedad, al demostrarse la presencia de microglía activada y de infiltración linfocitaria en el sistema nervioso central (Zhao y cols., 2013),

concretamente en las zonas donde se ha producido el daño neuronal (Brettschneider y cols., 2012). Se ha demostrado que en ELA, las células microgliales y los astrocitos interactúan entre sí, contribuyendo a la progresión de la enfermedad (Brettschneider y cols., 2012). En las primeras fases de la enfermedad, el sistema inmunitario promueve una regeneración de las neuronas dañadas, sin embargo, conforme se desarrolla la patología, el efecto de las células T activadas puede ser negativo, al eliminar las neuronas dañadas en vez de contribuir a su reparación (Zhao, y cols., 2013).



**Figura 13. Resumen de mecanismos propuestos en la patogénesis de ELA**  
(Vucic y cols., 2014).

La investigación sobre los mecanismos de patogénesis de ELA ha mejorado considerablemente en los últimos años, pero sigue siendo desconocido el papel que juega cada uno de ellos en el avance de la enfermedad, así como la posible interacción positiva o negativa de cada mecanismo a los demás (Figura 13)

## **6 - Diagnóstico, signos y síntomas:**

### **6.1 – Diagnóstico diferencial de ELA:**

La esclerosis lateral amiotrófica se trata de una patología difícil de diagnosticar. Actualmente no existe una única prueba o procedimiento para realizar el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Para discernirla de otras enfermedades de las motoneuronas, es necesario un diagnóstico diferencial completo, que generalmente incluyen los siguientes procedimientos:

- Electromiografías (EMG) y análisis de la conducción nerviosa (NCV).
- Análisis de sangre y orina: deben incluir electroforesis de proteína del suero, análisis de los niveles de hormonas tiroideas y paratiroideas y detección de metales pesados (Amyotrophic Lateral Sclerosis Association, 2016).

Cabe destacar la importancia de los criterios establecidos por la Federación Mundial de Neurología en 1990, conocidos como “Criterios de El Escorial” y revisados posteriormente en diversas ocasiones:

En el 2000 (Brooks y cols., 2000), en el 2008 (Carvalho y cols., 2008), 2009 (Carvalho y Swash, 2008) en 2011 (Schrooten y cols., 2011), en 2015 (Jang y Bae, 2015) y en 2016 (Geevasinga y cols., 2016). Estas premisas para el diagnóstico diferencial de ELA han permitido ampliar uniformemente el conocimiento en cuanto a la epidemiología y fisiopatología de la ELA, nuevas terapias y procedimientos de diagnóstico.

Según estos criterios, se requiere que se cumplan todos los criterios recogidos en la Tabla 1 para el diagnóstico diferencial de ELA (Tabla 1).

<b>A. PRESENCIA DE</b>
A1: Signos clínicos, electrofisiológicos o neuropatológicos de MNI
A2: Signos clínicos de MNS
A3: Progresión de signos o síntomas en una misma región o a otras regiones, determinado por anamnesis o exploración
<b>B. AUSENCIA DE</b>
B1: Signos electrofisiológicos o anatomopatológicos compatibles con otro proceso capaz de producir degeneración de MNS y/o MNI
B2: Hallazgos en la neuroimagen que puedan explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados

**Tabla 1: Criterios utilizados en el diagnóstico de ELA.** (Grupo de trabajo de la Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica-SSPA 2012).



Dependiendo del número de criterios que se cumplan, se distingue entre cuatro grados de certeza diagnóstica:

1. **ELA clínicamente definida:** Signos clínicos de motoneurona superior (MNS) y motoneurona inferior (MNI) en 3 regiones (bulbar, cervical, torácica o lumbar).
2. **ELA clínicamente probable:** Signos clínicos de MNS y MNI en 2 regiones, con signos de MNS en regiones rostrales a regiones con signos de MNI.
3. **ELA clínicamente probable apoyada por exámenes complementarios:** Signos clínicos de MNS en una región y criterios electrofisiológicos de MNI en dos regiones.
4. **ELA clínicamente posible:**
  - Signos de MNS y MNI en una misma región únicamente o
  - Signos de MNS en dos regiones o
  - Signos de MNS y MNI con los signos de MNI rostrales a los signos de MNS

Anteriormente, se consideraba una quinta categoría: **sospecha de ELA**, en la que se incluían pacientes con signos de MNI en dos o más regiones (Grupo de trabajo de la Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica-SSPA 2012).

En revisiones posteriores, se ha discutido la validez de estos criterios como método para incluir pacientes en ensayos clínicos, debido a que su sensibilidad en el diagnóstico de fases iniciales de ELA no es muy alta. Entre los artículos de revisión, se sugirió que estos criterios serían más efectivos si se integrara en ellos el algoritmo utilizado en los criterios Awaji, ya que mejoraban la sensibilidad en el diagnóstico de fases tempranas (Schrooten y cols., 2011).

Al existir diversas enfermedades que pueden causar algunos de los síntomas que se presentan en la ELA y debido a que muchas de éstas son tratables, la Amyotrophic Lateral Sclerosis Association, recomienda que una persona que ha sido diagnosticada de ELA busque una segunda opinión con un profesional especializado, para descartar los posibles falsos positivos (Amyotrophic Lateral Sclerosis Association, 2016) (Grupo de trabajo de la Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica-SSPA, 2012).

## **6.2 - Signos y síntomas:**

Los afectados por la esclerosis lateral amiotrófica, presentan debilidad y atrofia de la musculatura esquelética. Es una enfermedad típicamente mortal entre los 2 y 5 años desde la aparición de los síntomas (Kandel y cols., 2012).

Las diferentes expresiones fenotípicas de ELA generalmente son clasificadas como:

- 1- ELA de inicio en extremidades: con una combinación de síntomas de defectos en las neuronas motoras superiores e inferiores. Es la predominante, representando el 70% de los casos.
- 2- ELA de comienzo bulbar: que se caracteriza por disfagia y dificultades en el habla, seguidos de debilitamiento de las extremidades en etapas posteriores de la enfermedad. Constituye aproximadamente el 25% de los casos, siendo el 5% de casos restantes asociado a síntomas iniciales respiratorios o del tronco.
- 3- Esclerosis lateral primaria: con síntomas exclusivamente de las neuronas motoras superiores.
- 4- Atrofia muscular progresiva: caracterizándose por presentar síntomas típicos de defectos en neuronas motoras inferiores.

La característica típica de ELA es una combinación de daño en las neuronas motoras superiores e inferiores, incluyendo el bulbo raquídeo y diferentes zonas inervadas por la médula espinal (Zarei y cols., 2015).

Los reflejos tendinosos hiperactivos, constituyen una prueba de la afectación de las neuronas motoras superiores, mientras que los músculos débiles, atrofiados y con sacudidas indican una enfermedad de las neuronas motoras inferiores. La presencia simultánea de estos signos aparentemente incompatibles en la misma extremidad es prácticamente diagnóstica de esclerosis lateral amiotrófica, que afecta tanto a las neuronas motoras superiores como a las inferiores (Tabla 2) (Kandel y cols., 2012).

<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS DE AFECTACIÓN DE MOTONEURONA SUPERIOR</b>
Pérdida de destreza
Pérdida de fuerza muscular (debilidad)
Espasticidad
Hiperreflexia patológica
Reflejos patológicos (Babinski, Hoffman, mentoniano exaltado)
Exaltación de reflejos en una extremidad atrófica
Parálisis pseudobulbar (espástica)
Labilidad emocional

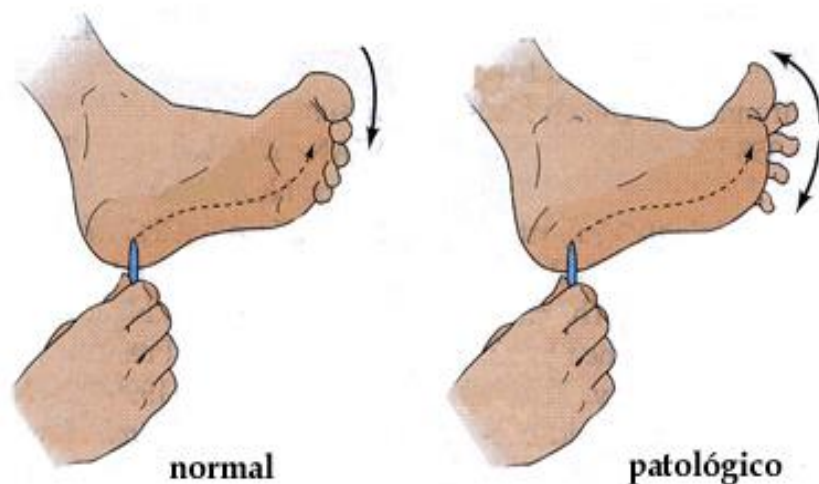
  

<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS DE AFECTACIÓN DE MOTONEURONA INFERIOR</b>
Pérdida de fuerza muscular (debilidad)
Atrofia muscular
Hiporreflexia
Hipotonía muscular o flaccidez
Fasciculaciones
Calambres musculares
Síndrome bulbar

**Tabla 2. Listado de signos y síntomas característicos de afectaciones en neuronas motoras superiores e inferiores.** (Grupo de trabajo de la Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica-SSPA 2012)

Hiperreflexia patológica: se trata otra manifestación crucial de defectos en motoneuronas superiores. Se presenta como exaltación de los reflejos musculares, entre los que destacan el signo de Babinski, el de Hoffman, la exaltación del reflejo mentoniano o la evocación del reflejo córneo-mandibular.

El signo de Babinski, también conocido como respuesta plantar extensora, o reflejo de Babinski, es el más importante en la exploración neurológica, y se caracteriza por la



**Figura 14. Esquema del procedimiento para comprobar la existencia del signo de Babinski.** (Instituto Químico Biológico, 2016)

extensión del primer dedo del pie, quedando separado del resto en respuesta a un estímulo inducido con un objeto afilado en la planta del pie (Figura) (Grupo de trabajo de la Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica-SSPA 2012).

### **7 – Tratamiento y biomarcadores de ELA:**

-Los **tratamientos** existentes para ELA están orientados a aliviar los síntomas y a mejorar la calidad de la vida de los pacientes, ya que hasta ahora no se ha encontrado ninguna cura para la ELA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2013). El único fármaco para el que ha probado eficacia en el tratamiento de esta patología, es el Riluzol (o Riluzole), que mejora levemente la supervivencia de los pacientes de ELA tratados con él, generalmente sólo unos tres meses (Amyotrophic Lateral Sclerosis Association, 2016; Geevasinga y cols., 2016). Es comercializado con el nombre Rilutek, Glentek y Teglutik, y se usa para tratar a los pacientes de ELA, de forma que se retrase el progreso de la enfermedad.

Aunque la patogénesis de la ELA continúa en estudio, se ha sugerido que el glutamato juega un papel fundamental en la degeneración de las motoneuronas (AEMPS, 2016). El efecto neuroprotector del riluzol parece proceder de la inhibición de la transmisión

glutamatérgica y la transmisión y antagonismo de los canales de ión sodio, aunque este mecanismo y su duración deben aún ser confirmados (Geevasinga y cols., 2016). Este medicamento suele utilizarse para retrasar la necesidad de una traqueotomía, aumenta la supervivencia en pacientes sin intubación esperando a una ventilación mecánica y sin traqueotomía. No existe ningún estudio o evidencias de que el riluzol ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. Además, no se ha demostrado que el riluzol sea efectivo en las últimas etapas de ELA. El riluzol no debe utilizarse en pacientes con otras enfermedades de las neuronas motoras, ya que su seguridad y eficacia se han estudiado únicamente en ELA. Entre sus efectos secundarios podemos destacar: mareos, cansancio, malestar, estomacal, dolor de estómago, diarrea, debilidad o dolores musculares, pérdida del apetito y cefalea. Además de dichos síntomas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera efectos secundarios graves, que deben ser revisados por un médico: dificultad para respirar, fiebre y depresión. Riluzol está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, alteración hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal, pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia (MedlinePlus, 2010; AEMPS, 2016).

Para facilitar el diagnóstico de ELA y mejorar su pronóstico, se han realizado diversos estudios tratando de descubrir posibles **biomarcadores**, aunque no se dispone de ninguno actualmente (Benatar y cols., 2016). Esto lleva a plantear la posibilidad de que el fallo en el tratamiento farmacológico de los pacientes de ELA se deba a lo avanzada que llega a estar la neurodegeneración hasta que se concluye un diagnóstico y comienzo del tratamiento de la enfermedad, ya que suele diagnosticarse 1 año tras el comienzo de la enfermedad. Entre los biofluidos útiles en estudios de proteómica para identificar un biomarcador característico de ELA, se encuentran:

- **Biofluidos:**

Líquido cefalorraquídeo: es un excelente descubrimiento como potencial fuente de biomarcadores, debido a que su proximidad con las regiones que puedan presentar muerte celular durante ELA. Los biomarcadores candidatos en ELA se pueden agrupar en aquellos que reflejan pérdida neuronal y aquellos indicativos de procesos neuroinflamatorios.

Sangre: aunque es más accesible, tiene una mayor complejidad proteica, con concentraciones mucho más reducidas de las proteínas involucradas en la función neuronal que en el líquido cefalorraquídeo.

También se han propuesto la orina y saliva.

- **Músculo:**

El músculo esquelético podría representar una valiosa fuente de biomarcadores en ELA, ya que es uno de los más afectados por la enfermedad, con atrofia y denervación progresiva, y por su fácil acceso para biopsia. El único biomarcador estudiado fue Nogo-A, pero se duda de su especificidad, la obtención de muestras por biopsia para los estudios hace difícil la participación de los pacientes y el desarrollo de la enfermedad en distintas zonas del cuerpo hace muy difícil conseguir muestras uniformes.

- **Piel:**

Es una de las principales fuentes de biomarcadores para el diagnóstico y evaluación de la terapia, debido a su accesibilidad y a la relación encontrada entre el desarrollo de la enfermedad y la alteración de algunos parámetros bioquímicos. Un ejemplo es MMP-9, para el cual se ha demostrado un aumento en la piel, médula espinal y líquido cefalorraquídeo en humanos y animales con ELA.

- **Biomarcadores neurofisiológicos:**

Los ensayos neurofisiológicos han permitido un gran avance en la evaluación del diagnóstico de pacientes con ELA. Aunque las electromiografías (EMG) y estudios de conducción nerviosa están incluidas en los criterios El Escorial, estas técnicas no han probado su efectividad en la monitorización del progreso de la enfermedad. La estimación de unidades motoras (MUNE) es una herramienta desarrollada con la intención de solventar las carencias de las EMG, y posteriores modificaciones realizadas en ambas técnicas parecen poder reducir las muestras y el tiempo necesitados para los ensayos clínicos en fase II.

Estimulación magnética transcraneal (TMS):

La presencia simultánea de daños en las neuronas motoras superiores e inferiores permite el diagnóstico clínico de ELA. Las alteraciones en las neuronas motoras superiores no pueden ser confirmadas objetivamente con métodos de electrodiagnóstico, al igual que se hace para las neuronas motoras superiores. Mediante la TMS, puede medirse la integridad funcional de las neuronas motoras superiores, ayudando a diagnosticar y monitorizar el progreso en pacientes de ELA.

Miografía de impedancia eléctrica:

Es una técnica en la que una corriente de alta frecuencia y baja intensidad se aplica a zonas concretas del músculo y se miden los consecuentes voltajes en la superficie. A diferencia de la electromiografía normal, en la que se mide la actividad eléctrica intrínseca del músculo, evalúa la integridad y estructura de este. Entre las ventajas de esta técnica, se encuentra la capacidad de evaluar gran cantidad de músculos y calcular específicamente en qué áreas del cuerpo la enfermedad progresa más rápido. Aún tiene que refinarse la técnica, para que sea fácil de usar y hacer que esté ampliamente disponible.

▪ **Biomarcadores de Neuroimagen:**

La resonancia magnética nuclear tiene un destacado papel en la exclusión de patologías similares a ELA, y en los avances en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad in vivo. Entre las posibles técnicas en estudio que pueden ser utilizadas se encuentran el escaneo por radionúclidos y la resonancia magnética (Turner y cols., May 2013).





## • Conclusiones.

-De acuerdo a la bibliografía consultada, en los últimos años se han mejorado las técnicas de diagnóstico de ELA, así como la comprensión de los posibles mecanismos de patogénesis, los factores de riesgo y se han propuesto posibles marcadores para el diagnóstico en etapas tempranas y tratamientos.

-Si bien se trata de una patología rara, sería conveniente hacer ver a las entidades públicas competentes, que se trata de una enfermedad mortal, cuyos síntomas se hacen evidentes de forma súbita, y la cual supone un gasto sanitario importante y un problema no solo a los afectados por ELA, sino también a sus familiares y/o personas cercanas.

-El único tratamiento farmacológico existente, no destinado a tratar los síntomas de enfermedad es el riluzol, de forma que sería muy beneficioso aclarar la patogenia de la enfermedad y sus factores de riesgo, para encontrar otros compuestos destinados al tratamiento farmacológico o quirúrgico de los pacientes de ELA, y poder mejorar así su calidad de vida y sus posibilidades de supervivencia.



## • Bibliografía

### A- Artículos:

- Amor S, Peferoen LA, Vogel DY, Breur M, van der Valk P, Baker D et al.: Inflammation in neurodegenerative diseases--an update. *Immunology*. 2014 Jun; 142(2):151-66.
- Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P: Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010 Feb; 129(2):154-69.
- Benatar M, Boylan K, Jeromin A, Rutkove SB, Berry J, Atassi N, Bruijn L: ALS biomarkers for therapy development: State of the field and future directions. *Muscle Nerve*. 2016 Feb; 53(2):169-82.
- Bradley WG, Mash DC: Beyond Guam: The cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10(Suppl 2):7–20.
- Brettschneider J, Toledo JB, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Lee VM, Trojanowski JQ: Microglial activation correlates with disease progression and upper motor neuron clinical symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(6):e39216.
- Caballero-Hernandez D, Toscano MG, Cejudo-Guillen M, Garcia-Martin ML, Lopez S, Franco JM et al.: The ‘Omics’ of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Trends in Molecular Medicine*, January 2016; 22 (1): 53-67.
- Camacho A, Esteban J, Paradas C. Report by the Spanish Foundation for the Brain on the social impact of amyotrophic lateral sclerosis and other neuromuscular disorders. *Neurologia*. 2015; S0213-4853(15)00034-1.
- Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J: Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008 Mar; 119(3):497-503.
- Carvalho MD, Swash M: Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Feb; 10(1):53-7.
- Deng HX, Chen W, Hong ST, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N et al.: Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011 Aug 21; 477(7363):211-5.

- Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, Oudart H, de Tapia M, Barbeito L, Loeffler JP: Mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis: a trigger and a target. *Neurodegener Dis.* 2004; 1(6):245-54.
- Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R et al.: Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology.* 2013; 80(9):829–838.
- Geevasinga N, Loy CT, Menon P, de Carvalho M, Swash M, Schrooten M et al.: Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. *Clin Neurophysiol.* 2016; pii: S1388-2457(16)30023-2.
- Geevasinga N, Menon P, Ng K, Van Den Bos M, Byth K, Kiernan MC, Vucic S: Riluzole exerts transient modulating effects on cortical and axonal hyperexcitability in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016 Jun 1:1-9.
- Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F: Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol.* 2015; 7: 181–193.
- Jang JS, Bae JS: AWAJI criteria are not always superior to the previous criteria: A meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2015 Jun; 51(6):822-9.
- Kim HJ, Kim NC, Wang YD, Scarborough EA, Moore J, Diaz Z et al.: Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013 Mar 28; 495(7442):467-73.
- Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C et al.: Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2009 Feb 27; 323(5918):1205-8.
- Lacorte E, Ferrigno L, Leoncini E, Corbo M, Boccia S, Vanacore N: Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Apr 21; 66:61-79.
- Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, Bouya-Ahmed K, Camuzat A, Wallon D et al.: hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with "multisystem proteinopathy" and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiol Aging.* 2014 Apr; 35(4):934.e5-6.

- Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M: TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2010 Oct; 9(10):995-1007.
- Mehta P, Antao V, Kaye W, Sanchez M, Williamson D, Bryan L et al.: Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States 2010–2011. *MMWR Surveillance Summaries.* 2014 / 63(SS07); 1-14.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006 Oct 6; 314(5796):130-3.
- O'Reilly EJ, Wang H, Weisskopf MG, et al.: Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013; 14(3):205–211.
- Oswald MJ, Tantirigama ML, Sonntag I, Hughes SM, Empson RM: Diversity of layer 5 projection neurons in the mouse motor cortex. *Front Cell Neurosci.* 2013 Oct 16; 7:174.
- Pardillo-Díaz R, Carrascal L, Ayala A, Nunez-Abades P: Oxidative stress induced by cumene hydroperoxide evokes changes in neuronal excitability of rat motor cortex neurons. *Neuroscience.* 2015; 289:85–98
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR et al.: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011 Oct 20; 72(2):257-68.
- Roos PM, Vesterberg O, Syversen T, Flaten TP, Nordberg M: Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis: *Biol Trace Elem Res.* 2013 Feb; 151(2):159-70.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993 Mar 4; 362(6415):59-62.
- Suárez Gustavo Ramón, bases fisiológicas del reclutamiento de motoneuronas. *Revista de Educación Física (Viref).* 2013; 2 (1): 85-102.
- Turner MR, Bowser R, Bruijn L, Dupuis L, Ludolph A, McGrath M et al.: Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral Sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 May; 14 Suppl 1:19-32.

- Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M et al.: Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2013 March; 12(3): 310–322.
- Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC: Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends in Neurosciences.* 2014; Volume 37, Issue 8, p433–442.
- Wiedemann FR, Manfredi G, Mawrin C, Beal MF, Schon EA: Mitochondrial DNA and respiratory chain function in spinal cords of ALS patients. *J Neurochem.* 2002 Feb; 80(4):616-25.
- Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF et al.: A comprehensive review of amyotrophic lateral Sclerosis. *Surg Neurol Int.* 2015 Nov 16; 6:171.
- Zhao W, Beers DR, Appel SH: Immune-mediated mechanisms in the pathoprogession of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013 Sep; 8(4):888-99.

**B- Libros y otras monografías:**

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain.* 4ª Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Chicharro López, J. y Fernández Vaquero, A. *Fisiología del ejercicio.* 3ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- Grupo de trabajo de la Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica del Servicio Sanitario Público de Andalucía (SSPA): Aldana Espinal JM, Álvarez Rueda JM, Arispón García C, Barrera Chacón JM, Barrot Cortés E, Boceta Osuna J et al.: *Guía Asistencial de Esclerosis Lateral Amiotrófica del Servicio Sanitario Público de Andalucía (SSPA).* Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía. Edita: Servicio Andaluz de Salud; 2012.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth A.J. *Principles of neural science.* 5ª Ed. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2012.
- Soriano Mas C, Blanch GG, Ripoll DA, Meritxell Torras García, Anna Vale Martínez. *Fundamentos de neurociencia.* 1ª Ed. Universitat oberta de Catalunya: Editorial UOC; 2007.

### **C- Capítulos de libros:**

- Leigh N. Motor Neuron Disease: Amyotrophic Lateral Sclerosis. En: Jemeen Sreedharan, and Lokesh Wijesekera. Neuroscience in the 21st Century. D.W. Pfaff (Ed.). Laboratory of Neurobiology and Behavior, the Rockefeller University, New York, NY, USA Springer Science+Business Media, LLC; 2013. P.2861-2902

### **D- Textos electrónicos:**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Marzo 2016 [En línea]. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78243/FichaTecnica\\_78243.html](http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78243/FichaTecnica_78243.html)
- Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA). Calle de Juan Ramón Jiménez, 22, 28036 Madrid. [En línea]. [Consultado en Abril de 2016].  
Disponible en: <http://www.fundela.es/ela/informacion-general/>
- Instituto Químico Biológico. Medciclopedia: Babinski. 2016 [En línea]. [Consultado en Marzo 2016].  
Disponible en: <http://www.iqb.es/diccio/s/signo.htm#babinski>
- Medline Plus - U.S National Library of Medicine. Medline Plus. 2010 [En línea]. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a696013-es.html>
- The ALS Association. - 1275 K Street NW - Suite 250 – Washington DC: 04/2015 (revisión) [en línea]. [Consultado en Abril de 2016].  
Disponible en:  
<http://www.alsa.org/research/about-als-research/>  
<http://www.alsa.org/research/about-als-research/areas/disease-process-of-als.html>  
<http://www.alsa.org/about-als/who-gets-als.html>

