

## **Licenciatura en medicina humana**

**Brayan Velázquez Hernández**

**Esclerosis lateral amiotrófica**

**Carlos Omar Pineda Gutiérrez**

**Biología molecular**

**8vo Semestre**

**Grupo: "B"**

**Comitán de Domínguez Chiapas 07/03/2025**

# INDICE

Prevalencia..... 3-5 pag

Incidencia..... 6-

base molecular.....7

Diagnostico.....8

Tratamiento.....9

esperanza de vida.....10-12

prevalencia

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurológica degenerativa que afecta a la vía piramidal a lo largo de su primera y segunda neuronas motoras. La supervivencia al diagnóstico ronda el 20% a los 3-5 años. No existe en la actualidad tratamiento curativo para ella, si bien se encuentran en investigación y desarrollo nuevas opciones terapéuticas. Como contrapartida, han sido muchos los fármacos investigados y muchas veces puestos en práctica que no han demostrado eficacia terapéutica

Los primeros síntomas de la enfermedad se manifiestan por la aparición sin causa aparente, en ocasiones después de un traumatismo, de debilidad y pérdida de fuerza localizadas en un grupo muscular inervado por uno o más motoneuronas adyacentes, en cualquiera de las cuatro extremidades o en la región cefálica (bulbar). Los síntomas iniciales más frecuentes que motivan que el paciente consulte son

En las extremidades superiores, pérdida de fuerza en la mano, que se manifiesta al inicio por dificultad para abrir una pinza de tender la ropa, abrocharse los botones de la camisa, o coger objetos. Con menor frecuencia también puede manifestarse por debilidad a nivel más proximal que provoca dificultad para levantar pesos o mantener los brazos extendidos.

En las extremidades inferiores, debilidad en el pie. Los síntomas más precoces son la imposibilidad para extender el dedo gordo o el pie caído, que puede comportar torceduras repetidas del tobillo. Esta forma de inicio se denomina clásicamente "pseudopolineurítica". Al igual que en las superiores, también puede iniciarse por debilidad a nivel más proximal.

En cabeza y cuello, la debilidad de los músculos de la lengua y de la faringe da lugar a disartria y disfonía, con dificultad progresiva para pronunciar palabras, especialmente las consonantes linguales y palatales. También, aunque menos frecuente en las fases iniciales, puede ocasionar dificultades para la deglución

(disfagia), especialmente de líquidos, lo que puede provocar episodios de tos por el paso del líquido a la tráquea.

En un 2% de casos se inicia por síntomas respiratorios, debidos a que la debilidad muscular afecta precozmente a los músculos respiratorios, especialmente al diafragma

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. En este trabajo describimos la sintomatología más frecuentemente desarrollada por el paciente y sus opciones de tratamiento, considerando la bibliografía nacional e internacional, así como la experiencia de nuestro servicio. Nos abocamos a: debilidad muscular, sialorrea, secreciones bronquiales, afeción pseudo bulbar, calambres, espasticidad, insuficiencia respiratoria, edema de miembros inferiores, depresión y disfagia. Nos interesa resaltar que contra la creencia generalizada de «no hay nada más que hacer», se resumen algunas, y solo algunas, de las herramientas que es necesario conocer y utilizar en tiempo y forma, para el adecuado tratamiento de esta patología.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica degenerativa que afecta la vía piramidal a lo largo de su primera y segunda motoneurona. La supervivencia al momento del diagnóstico ronda el 20% a los 3-5 años. El término de ELA fue propuesto por Charcot. El mismo engloba tanto elementos clínicos como anatomopatológicos característicos de esta entidad. Así, se desprende que la existencia de una esclerosis lateral implica el daño de axones de proyección de la primera motoneurona y la amiotrofia el daño de la segunda motoneurona.

Las manifestaciones clínicas de la ELA son debidas al comdel sistema nervioso. La característica clínica más notable es la asociación en un mismo territorio muscular de síntomas y signos, en grado variable, que reflejan la afectación de la neurona motora superior e inferior. La clínica se inicia habitualmente de forma localizada en cualquiera de las cuatro extremidades o en la región cefálica, y puede llegar a producir parálisis progresiva de toda la musculatura esquelética en un plazo aproximado de 2 a 5 años. Manifestaciones clínicas de la ELA: Compromiso

específico del sistema motor. Asociación en un mismo territorio de síntomas y signos de afectación de neurona motora superior e inferior. Inicio localizado. Progresión de la parálisis

**Debilidad muscular:** Es el síntoma más relevante de la ELA y se debe a la muerte progresiva de neuronas motoras. Se manifiesta cuando se ha perdido el 50% de la población de neuronas motoras. Inicialmente afecta a un grupo de músculos y se va difundiendo hacia otros a medida que avanza la enfermedad. La pérdida de neuronas motoras corticales no da lugar propiamente a debilidad muscular, sino a torpeza y pérdida de destreza, mientras que el balance de la fuerza muscular puede seguir siendo normal.

**Fasciculaciones:** Son contracciones espontáneas de un conjunto de fibras musculares inervadas por una misma neurona motora (unidad motora), debidas a alteraciones de la excitabilidad de la membrana de la neurona motora inferior o de su axón.

**Calambres musculares:** Las rampas o calambres musculares son contracciones dolorosas involuntarias sostenidas de los músculos que se acompañan de contractura palpable, de 30 a 45 segundos de duración.

**Hipotonía y arreflexia:** La pérdida de tono muscular y la ausencia de reflejos miotáticos son características de las parálisis periféricas. Se pueden observar en las formas de atrofia muscular primaria, aunque en la ELA, la característica es la presencia de reflejos exaltados o patológicos en territorios con debilidad muscular.

**Espasticidad:** Como consecuencia de la ausencia de relajación de los músculos antagonistas, el tono muscular en estos músculos aumenta, dificultando los movimientos en los que participan grupos musculares antagónicos.

## Incidencia

La incidencia universal de la ELA permanece constante entre 1 y 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. La prevalencia descrita en España es de 5,2 casos por cada 100.000 habitantes. A lo largo de las últimas décadas, se describe un aumento en el número de casos diagnosticados cada año en el resto del mundo, debido probablemente a una mejora en el diagnóstico y a la mayor supervivencia de la población general. LA ELA no familiar es más frecuente en varones (1,78 hombres por cada mujer), aunque esta tendencia tiende a igualarse por encima de los 70 años. Para algunos autores estos datos sugieren que el sexo puede jugar un papel como factor de riesgo de la enfermedad.

Las investigaciones etiológicas sugieren claramente factores exógenos más que genéticos en el origen de la enfermedad, fracasando, sin embargo, en la identificación de factores ambientales o dietéticos que expliquen esta agrupación de casos. Entre un 5 y un 10% de todos los casos de ELA son familiares. La mayoría se heredan de manera autosómica dominante, aunque también se puede heredar de forma recesiva. En 1993 Rosen identifica mutaciones en el cromosoma 21, más concretamente en el gen que codifica el enzima superóxido-dismutasa tipo 1 (SOD-1). En la actualidad se conocen más de 100 mutaciones distintas en este gen, que son responsables del 15 al 20% de las formas familiares y, por tanto, del 1 al 2% de todas las formas de ELA.

base molecular

Un número notable de proteínas de unión a ARN están involucradas en la patogenia de la ELA. La identificación de mutaciones en los genes de dos proteínas de unión a ARN relacionadas, TDP-43 y FUS, ha introducido el mecanismo de desregulación del metabolismo del ARN en la ELA (Buratti et al., 2010). Mutaciones adicionales en otras proteínas de unión a ARN, como la angiogenina ( ANG ), la senataxina ( STX ), la matriona3 ( MATR3 ), las ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A1 ( hnRNPA1 ) y A2B1 ( hnRNPA2B1 ) y la ataxina-2 ( ATXN2 ) respaldan aún más la noción de que el metabolismo del ARN interrumpido probablemente juega un papel importante en la ELA. En condiciones normales, estas proteínas residen predominantemente en el núcleo, donde cumplen funciones importantes en la transcripción, el empalme, el metabolismo del ARN no codificante y la biogénesis del micro ARN. Por lo tanto, el agotamiento nuclear puede ser perjudicial e inducir anomalías graves en el transcriptoma. La localización incorrecta en el citoplasma con agregación también puede inducir toxicidad

diagnostico

Neurofisiología: la electromiografía con neuro conducciones ha sido la ayuda más útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades de las neuronas motoras y para su diagnóstico diferencial por medio de ella se logra detectar alteraciones subclínicas de la NMI.

Laboratorio: los estudios de laboratorio clínico ayudan a descartar otros trastornos que pueden simular síndromes de las neuronas motoras, comorbilidades y complicaciones de la enfermedad. Se recomiendan los siguientes: hemograma, reactivos de fase aguda, pruebas de función renal, hepática y tiroidea, electrolitos, electroforesis de proteínas y perfil glucémico. Además, en casos seleccionados, estudios del líquido cefalorraquídeo, de histopatología, biología molecular, genética y otros

Neuroimágenes: el papel principal de las neuroimágenes en pacientes con ELA es descartar otras causas de un síndrome piramidal como tumores del neuroeje, radiculopatías, enfermedad cerebrovascular, mielopatías, etc. No existe un patrón imaginológico específico para la ELA y en estos pacientes las neuroimágenes son, generalmente, normales. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la resonancia magnética (RM) puede mostrar atrofia cortical de predominio frontotemporal y en el segmento anterior de la médula espinal. En la RM convencional se ha descrito clásicamente hiperintensidad del tracto corticoespinal en las secuencias T2 y FLAIR, al igual que hipointensidad en la corteza precentral. Aún no se ha definido la utilidad clínica de otros estudios como la tractografía, la fracción de anisotropía, la espectroscopia y la difusibilidad media.

Estudios genéticos: las pruebas genéticas no se solicitan de rutina en pacientes con ELA, pero se debe solicitar la asesoría genética en casos de ELAF o de enfermedad de inicio juvenil.



## Tratamiento

No existe tratamiento curativo para la ELA. Se han ensayado muchas sustancias sin demostrar efectividad. La investigación actual se está enfocando en la manipulación de algunas proteínas musculares, los factores de crecimiento neuronal, la terapia de reemplazo celular y la terapia génica que busca el silenciamiento de genes.

Actualmente el principal objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Así, el mejor tratamiento es una combinación de agentes neuroprotectores, manejo sintomático, nutricional y soporte ventilatorio. Existe evidencia de que el tratamiento por un equipo multidisciplinario experto en el manejo de estos pacientes mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia. El equipo es coordinado por el neurólogo especialista en esta área y debe contar con enfermera, terapeuta físico y ocupacional, nutricionista, fonoaudiólogo, psicólogo y trabajador social; en ocasiones se requiere también neumólogo, psiquiatra y ortopedista.

El único medicamento aprobado por la FDA ( Food and Drug Administration) y el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos de Colombia) es el riluzol, un antagonista de los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) y se supone que reduce la excitotoxicidad en la ELA. En un ensayo clínico con asignación aleatoria se demostró que una dosis de 100 mg al día prolongó la vida 18 meses. Los pacientes que más se benefician de este medicamento son los que han tenido un curso menor de cinco años, con diagnóstico probable o definitivo, y sin traqueostomía. Este medicamento no ha demostrado beneficio en mejorar la función motora, las fasciculaciones, ni la función ventilatoria.

Tratamiento sintomático: el objetivo del tratamiento sintomático es mejorar la calidad de vida de los pacientes y cuidadores. Se debe tener en cuenta una gran cantidad de síntomas en el manejo de los pacientes con ELA; en el caso de la sialorrea, son de utilidad los antidepresivos tricíclicos, las gotas de atropina y, en caso de refractariedad, la toxina botulínica. En el paciente con afectación pseudobulbar, el

dextrometorfano combinado con quinidina los antidepresivos tricíclicos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han tenido efectividad en el control de los síntomas emocionales. La espasticidad se puede controlar con terapias físicas y si es persistente o grave, es apropiado usar relajantes musculares como baclofeno y cisandina

Soporte ventilatorio: la insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte de los pacientes con ELA. Para ella, la ventilación no invasiva (VNI) es una medida terapéutica efectiva; el método más fisiológico es la ventilación con presión positiva intermitente binivel (BiPAP). Las guías internacionales recomiendan su prescripción ante la presencia de síntomas relacionados con la insuficiencia respiratoria asociada a uno de los siguientes hallazgos PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mm Hg, capacidad vital menor de 50 % de la normal, presión inspiratoria máxima por debajo de 60 % de la normal, desaturación nocturna de PaO<sub>2</sub> por debajo del 90 % más de 5 % del tiempo. La VNI y la aspiración de secreciones mejoran la calidad del sueño y la función cognitiva, prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida

Nutrición: a medida que avanza la enfermedad, muchos factores llevan a un equilibrio negativo de calorías, de lo que resulta un deterioro nutricional variable; El índice de pérdida de peso puede ser un predictor de la velocidad de progresión (66). En caso de dificultad para deglutir la dieta mixta, se debe pasar a una dieta supraglótica con posturas adecuadas para facilitar la deglución. Cuando han fracasado las medidas anteriores es necesario hacer gastrostomía percutánea; con esta última se ha demostrado mejoría del estado nutricional y la calidad de vida, pero sin prolongar la supervivencia

Factores de pronóstico: en una revisión sistemática de la literatura se encontraron los siguientes factores de mal pronóstico: edad avanzada (por encima de 80 años), forma de presentación bulbar, período corto de latencia, progresión rápida de la enfermedad, factores sicosociales relacionados con el ánimo y la calidad de vida, alteraciones de la función cognitiva, mal estado nutricional (índice de masa corporal menor de 18,5) y baja capacidad vital forzada (menor del 50 %). El tiempo promedio

de supervivencia de pacientes con ELA está entre 3 y 5 años desde el inicio de los síntomas

esperanza de vida

La mayor frecuencia de la enfermedad por grupos de edades estuvo entre 51 y 60 años, seguidos del grupo de 61 a 70 años. Entre ambos representan el 57 % del total de los casos, o sea, más de la mitad. Es de señalar que la frecuencia por grupos de edades se eleva a partir de los 51 años lo que representa el 71 % del total.

La enfermedad es inexorablemente progresiva y conduce a la muerte por parálisis respiratoria, la supervivencia media es entre tres y cinco años. El deterioro progresivo de los pacientes con ELA genera un gran impacto sobre su calidad de vida. Su incidencia aumenta a partir de los 50 años. Se han publicado algunos casos raros de estabilización o incluso de regresión de una ELA. En la mayor parte de las sociedades hay una incidencia de uno a tres casos nuevos por 100 000 habitantes y una prevalencia de tres a seis por 100 000 habitantes.

Se han descrito focos endémicos de mayor prevalencia en el Pacífico occidental (en determinadas regiones de Guam y Papúa-Nueva Guinea). En Estados Unidos y Europa, los varones se afectan con una frecuencia algo mayor que las mujeres. Estudios epidemiológicos han señalado algunos factores de riesgo para esta enfermedad que incluyen la exposición a plaguicidas e insecticidas, tabaquismo y servicio en el ejército. Las susceptibilidades genéticas son los únicos factores de riesgo probados, aunque los efectos del atletismo/ejercicio físico y otros posibles factores ambientales se han considerado.

El proceso de degeneración neuronal en la ELA es complejo y se invocan varios mecanismos relacionados. Se plantea que cada vez son mayores las evidencias que apoyan que la ELA no es una enfermedad sino un síndrome clínico que se caracteriza por una degeneración de ambas motoneuronas y que comparten una sintomatología clínica característica.

La sobrevida es altamente variable, con un amplio rango desde unos pocos meses hasta varios años. Registros prospectivos de la población reportan un rango de un año de mortalidad después del diagnóstico de un 22 % hasta un 34 %.<sup>9,10</sup> La identificación temprana de las variantes potencialmente malignas de ELA fue esencial para que los pacientes tomaran decisiones vitales en correspondencia con los neurólogos para decidir a favor o en contra de la posibilidad de realizar intervenciones invasivas como gastrostomía o ventilación mecánica.