





Esclerosis lateral amiotrófica: actualización sobre el manejo de la enfermedad Amyotrophic lateral sclerosis: an update on disease management

Noel Jesús Niebla-Gómez¹ , Rodolfo Javier Rivero-Morey¹  , Lya del Rosario Magariño-Abreus² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Medicina. Cienfuegos. ²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Estomatología. Cienfuegos. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad progresiva que se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal, cuya supervivencia al diagnóstico oscila entre los 3-5 años.

Objetivo: describir la conducta clínica y terapéutica para pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Método: se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos SciELO, Scopus, ClinicalKey y PubMed. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos, utilizando el nombre de la enfermedad, clínica y tratamiento. Se seleccionaron 19 referencias.

Desarrollo: el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica incluye terapias de orden farmacológico y no farmacológico, dentro de las cuales se incluyen: el manejo sintomático y nutricional, soporte ventilatorio, rehabilitación física, uso de fármacos como el riluzole y el edaravone, utilización de células madres y elementos celulares como los astrocitos, terapias génicas y tratamientos naturales. De todos ellos, se destaca la utilización del riluzole como fármaco de primera línea por demostrados efectos beneficiosos.

Conclusiones: aunque en la actualidad no existe un tratamiento curativo, hay terapias farmacológicas e inmunogénicas que de cierto modo retrasan la progresión fatídica de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis Amiotrófica Lateral; Esclerosis Múltiple; Terapia Por Ejercicio; Edición Génica.

ABSTRACT

Introduction: amyotrophic lateral sclerosis is a progressive disease, characterized by the degeneration of motor neurons in the brain and spinal cord, which survival to diagnosis ranges between 3-5 years.

Objective: to describe the clinical and therapeutic management for patients with amyotrophic lateral sclerosis.

Method: a bibliographic review was carried out in the SciELO, Scopus, ClinicalKey and PubMed databases. The combination of terms was used as a search strategy, using the name of the disease, clinical manifestations and treatment. 19 references were selected.

Development: the management of amyotrophic lateral sclerosis includes pharmacological and non-pharmacological therapies, among which are included: symptomatic and nutritional management, ventilatory support, physical rehabilitation, use of drugs such as riluzole and edaravone, use of stem cells and cellular elements such as astrocytes, gene therapies and natural treatments. Out of all of them, the use of riluzole stands out as a first-line drug due to its proven beneficial effects.

Conclusions: although there is currently no curative treatment, there are pharmacological and immunogenic therapies, which in a certain way delay the fateful progression of the disease.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Multiple Sclerosis; Exercise Therapy; Gene Editing.

Citar como: Niebla-Gómez NJ, Rivero-Morey RJ, Magariño-Abreus L del R. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización sobre el manejo de la enfermedad. EsTuSalud [revista en Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 4(3):e193. Disponible en: <http://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/193>.

INTRODUCCIÓN

La lesión neuromuscular constituye una entidad que afecta al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal. El conjunto de trastornos englobado dentro de este grupo es muy numeroso y con marcada tendencia a la heterogeneidad. Los mismos se clasifican en función de la localización de la lesión en: enfermedades de motoneurona, radiculopatías, plexopatías, neuropatías, enfermedades de la unión neuromuscular y, por último, enfermedades musculares. El diagnóstico y el tratamiento de la patología neuromuscular requieren una alta especialización, por lo que su estudio y manejo constituyen una subespecialidad dentro la neurología general. ^(1,2)

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) constituye la enfermedad de neurona motora más frecuente del adulto. La misma es un trastorno debilitante, progresivo, de carácter neurodegenerativo, secundario a la afectación de las neuronas motoras superiores (localizadas en la corteza motora precentral) e inferiores (localizadas en los núcleos motores del tronco y el asta anterior de la médula espinal). En dependencia de cuáles sean las estructuras predominantemente afectadas, se identifican cuatro variedades de presentación clínica: atrofia muscular progresiva (AMP), parálisis bulbar progresiva (PBP), esclerosis lateral amiotrófica o forma clásica de Charcot (ELA) y enfermedad de la motoneurona como parte de una degeneración multisistémica. ^(1,2,3)

La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson, de acuerdo a cifras descritas a nivel mundial, y tiene un curso progresivo e inexorable que culmina en la muerte, típicamente, en menos de 5 años desde el inicio y, en general, como consecuencia de una insuficiencia respiratoria restrictiva progresiva. ^(1,4)

La ELA fue descrita por primera vez por Jean Martin Charcot y Joffrey en 1850, de modo que aún en nuestros días se le denomina comúnmente como enfermedad de Charcot. Entre 1865 y 1869 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. En

1883, Pierre Marie asoció la ELA a cambios degenerativos en la corteza motora prerrolándica y Kojewnikow, en 1885, encontró degeneración de los tractos piramidales en el tallo cerebral, la cápsula interna y la corteza motora. Dejerine, en 1883, fue el primero en sugerir que la atrofia muscular progresiva, la parálisis bulbar progresiva y la ELA eran variaciones de una misma enfermedad. Entre las descripciones más recientes de la ELA se destacan los trabajos de Smith en 1960, Hirano e Iwata en 1979 y Huges en 1978. ^(2,5,6)

Existen múltiples publicaciones sobre las características epidemiológicas de la ELA. En general, los estudios en la población occidental muestran una incidencia que oscila entre 1 a 2 casos por 100 000 habitantes por año, salvo en las regiones de alta incidencia (isla de Guam, tribu de Anguru en Australia o la población de Guadalupe en el Caribe), teniendo dicha tasa un aumento considerable a partir de los 50 años de edad. Estudios multirraciales realizados muestran una incidencia mayor en la población blanca que en la mestiza. ^(1,7,8)

La prevalencia es baja por la alta mortalidad de la enfermedad, oscilando en los distintos estudios entre 2 a 5 casos por 100 000 habitantes (aunque existen cifras mayores y menores). En lo referente a la mortalidad, y como ya se describía anteriormente, desde el inicio de la enfermedad, la mitad de las personas con ELA fallece en menos de 3 años, un 80 % en menos de 5 años y la mayoría (más del 95 %) en menos de 10 años. La mortalidad global calculada en este estudio es de 1,49 por 100 000, siendo algo más alta en varones (1,90 en varones y 1,21 para mujeres), con un pico entre los 60-69 años. En América Latina se han hecho pocos estudios sobre ELA. En Cuba sólo se pudo acceder a una publicación que planteaba que estudio realizado a partir de registros de mortalidad y arrojó cifras de 0,8 /100 000 habitantes para todo el país. ^(1,7,8,9)

Por todo lo anteriormente expuesto, unido a la necesidad de comprender a profundidad las principales acciones que pueden ser realizadas en pacientes con esta enfermedad, cuya calidad de vida no supera los cinco años posterior a su diagnóstico, se realizó la presente investigación, la cual tuvo como objetivo describir la conducta clínica y terapéutica para pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa mediante artículos recuperados en las bases de datos SciELO, Scopus, ClinicalKey y PubMed en el periodo comprendido entre febrero y abril de 2021. Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, y publicados entre 2018 y 2021, en su mayoría. Se agregaron artículos externos al marco de tiempo, debido a su importancia para la redacción de la presente revisión, donde la investigación presentó un porcentaje de actualización del 78,9.

Para la búsqueda se emplearon los términos “degeneración”, “motoneuronas”, “neurofisiología”, “células madre” y “fármacos”; así como sus traducciones al inglés: “degeneration” “motor neurons”, “neurophysiology”, “mother cells” y “drugs”. Además, se emplearon los DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud): “esclerosis amiotrófica lateral”, “rehabilitación neurológica”, “terapéutica”, “terapia génica” y sus equivalentes en idioma inglés, los MeSH: “amyotrophic lateral sclerosis”, “neurological rehabilitation”, “therapy”, “genetic therapy”. Se seleccionaron 19 artículos, empleándose como referencias bibliográficas en la presente investigación.

DESARROLLO

En lo referente a los mecanismos etiopatogénicos, fundamentales para la ELA, se plantea que los mismos, son múltiples, y no han sido esclarecidos completamente. Se ha caracterizado y relacionado con la aparición de la enfermedad una serie de factores genéticos y alteraciones en las principales rutas celulares.

Entre las mutaciones génicas se incluyen, además, la del factor de crecimiento del endotelio vascular y la proteína de la hemocromatosis hereditaria. En relación a la etiopatogenia de la ELA basada en las alteraciones de las rutas celulares, se han descrito como responsables de dichos cambios en el normal funcionamiento celular, la presencia de agregados de proteínas aberrantes mal plegados y sus precursores oligoméricos, los cuales inducen un grado de estrés oxidativo que resulta perjudicial para la célula, ya que interfiere con sus funciones básicas y conduce finalmente a la muerte neuronal. Existen otras numerosas teorías que fundamentan la etiopatogenia de la ELA, pero que por escaparse

de la temática en la investigación realizada no serán descritos con profundidad. (4,5,10)

La presentación típica de la ELA se caracteriza por la presencia de manifestaciones clínicas de lesión de las motoneuronas, asociado a signos de alteración bulbar y respiratoria. La debilidad muscular es el síntoma más frecuente y se debe a la degeneración progresiva de neuronas motoras. Se manifiesta cuando se ha perdido el 50 % de la de neuronas motoras. Inicialmente afecta a un grupo de músculos y se va difundiendo hacia otros, a medida que avanza la enfermedad. Debido al daño motoneurona inferior (NMI), la atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares y pérdida de reflejos son manifestaciones comunes de la enfermedad. Como consecuencia la degeneración de la motoneurona superior (NMS), se presenta, además: espasticidad, hiperreflexia y signos de NMS, como el signo de Babinski y, además, labilidad emocional, conocida como risa y llanto espasmódicos. (2,4,5)

Habitualmente, los pacientes cursan sin demencia, aunque un 50 % puede presentar alteraciones psicológicas y conductuales. Aproximadamente un 10-15 % presentan signos de demencia frontotemporal. Independientemente de que el paciente inicie con manifestaciones de afectación NMS o NMI, el 80 % de los pacientes desarrollarán signos y síntomas de afectación bulbar, principalmente disfagia, disartria, debilitamiento de los músculos de la faringe y respiratorios y pérdida de capacidad de la tos, todo lo cual conlleva a una importante limitación funcional con mayor riesgo de broncoaspiración, infección respiratoria, neumonía y asfixia, que son las principales causas de muerte en estos pacientes. (2,4,5)

Para la realización de un correcto diagnóstico de la ELA deben incluirse estudios neurofisiológicos, como la velocidad de conducción nerviosa y la electromiografía con neuroconducciones. Además, se pueden realizar estudios de laboratorio para descartar otros trastornos, comorbilidades y complicaciones de la enfermedad y de neuroimagen, para excluir otras causas de un síndrome piramidal, como tumores, radiculopatías, enfermedad cerebrovascular, mielopatía, entre otros. A medida que la enfermedad progresa, la resonancia magnética puede mostrar atrofia cortical de predominio

frontotemporal y en el segmento anterior de la médula espinal. ^(4,5)

En la actualidad diversos autores concuerdan en incluir dentro del diagnóstico de ELA estudios de biomarcadores de disfunción, tanto de la motoneurona superior, como de la inferior. Importante destacar, que los primeros pueden ser críticos para el diagnóstico de ELA, ya que los posibles trastornos que imitan, como la neuropatía motora multifocal, la enfermedad de Kennedy y la atrofia muscular espinal de inicio en adultos, pueden presentarse como síndromes puros de NMI. Para realizar el diagnóstico de ELA, se clasifican los pacientes de acuerdo con el número de regiones corporales afectadas de un total de cuatro: bulbar, cervical, torácica y lumbar, conocidos como los Criterios de El Escorial (CEER). Dichos criterios han demostrado ser poco sensibles e, incluso, se ha demostrado que numerosos pacientes fallecen antes de cumplir en su totalidad los mismos; por tal razón, los CEER fueron modificados en el 2008 con el algoritmo de Awaji-Shima, en el que se hicieron algunos cambios, pero se mantuvieron los principios de los criterios CEER. ^(4,5,11)

En dicho algoritmo se clasificó la certeza diagnóstica en tres categorías: clínicamente posible, clínicamente probable, clínicamente definida; los criterios de Awaji-Shima tienen mayor sensibilidad que los CEER. Por otra parte, el ALS Functional Rating Scale (ALSFRS), que establece la capacidad funcional de este tipo de pacientes; de esta forma se evalúan los distintos tratamientos en estudio y su eficacia, además de orientar el manejo del paciente. ^(4,5,12)

Resulta de vital importancia debido a las diversas complicaciones que trae consigo la ELA, el establecimiento de pautas terapéuticas de eficacia para el abordaje de dicha enfermedad, dentro del cual se incluyen importantes aspectos farmacológicos y no farmacológicos. En la actualidad, a pesar de que existen diversos modelos experimentales y estudios centrados en la aplicabilidad de terapias para mitigar las manifestaciones típicas de la enfermedad, no existe un tratamiento de eficacia elevada para dicha patología, por lo que habitualmente siguen un curso crónico, progresivo y gravemente discapacitante.

Una investigación 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, ⁽⁴⁾ siendo el principal objetivo del tratamiento, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por lo que, a criterio de los autores, el mejor tratamiento es una combinación de terapias, dentro de los que se incluyen la utilización de agentes neuroprotectores, el manejo sintomático y nutricional, el soporte ventilatorio, la rehabilitación física, el uso de fármacos como el riluzole y el edaravone y la utilización de células madres y elementos celulares, como los astrocitos.

La terapia física, asociada a equipamientos especiales, puede aumentar la independencia del paciente durante el curso de la ELA. Diversos autores ^(2, 5, 9, 15) plantean, que el ejercicio físico-terapéutico, bajo prescripción adecuada, puede ser fisiológica y psicológicamente beneficioso para los afectados por ELA, especialmente cuando se implementa en las primeras etapas de la enfermedad.

El ejercicio aeróbico suave y de bajo impacto, como caminar, nadar y montar bicicleta estacionaria, pueden fortalecer los músculos no afectados, mejorar la salud cardiovascular, así como combatir la fatiga y la depresión. Los dispositivos como rampas, aparatos ortopédicos, caminadores y sillas de ruedas, pueden contribuir a conservar la energía y a la movilidad de los pacientes en fases avanzadas. Además, los pacientes con ELA que desarrollan disartria importante, pueden beneficiarse de trabajar con un terapeuta del lenguaje, quien les puede enseñar estrategias para hablar más fuerte y más claro y, de esta manera, mantener la habilidad para comunicarse. También pueden recomendarse sintetizadores de lenguaje computarizado, que usan tecnología de rastreo ocular y así desarrollar formas de responder, sí o no, con los ojos o por otros medios no verbales. ^(4,5,9)

En un estudio, realizado por Cañadilla Barrios y colaboradores, ⁽⁹⁾ se valoró la eficacia del programa de ejercicios fisioterapéuticos para la rehabilitación de pacientes con ELA. En el mismo se plantea, que a los tres meses de aplicación del mismo no es rechazable la hipótesis de que este contribuye al retardo de la progresión de la enfermedad de una etapa a la otra de la clasificación funcional. En este sentido se recomienda por parte de los autores continuar investigando sobre este tema.

La correcta nutrición ocupa un rol esencial para los pacientes con ELA. Se ha demostrado que, ante la disminución del peso corporal, estos pacientes manifiestan un debilitamiento marcado. Además, a medida que avanza la enfermedad, muchos factores llevan a un balance negativo de calorías. Por lo que resulta necesario inculcar en familiares y personal responsable una óptima educación nutricional, que proporcione las calorías y nutrimentos necesarios en las cantidades adecuadas; tener en cuenta retirar el exceso de líquidos o saliva y prevenir la asfixia. 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. (4,5,13)

A medida que los músculos de la respiración son afectados, los pacientes pueden percibir un cansancio durante la actividad física y dificultad respiratoria al dormir, o cuando están acostados. Los médicos pueden evaluar la respiración del paciente para determinar cuándo recomendar ventilación no invasiva (VNI). Al inicio pudiera ser necesaria solo durante la noche, pero conforme progresa la enfermedad las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono se ven alteradas, por lo que es recomendable utilizarla todo el tiempo. A medida que la enfermedad progresa y los músculos respiratorios se debilitan más, puede ser necesario considerar formas de ventilación mecánica (VM) mediante intubación orotraqueal o traqueostomía, aunque esto último resulta más controversial. 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. La bibliografía especializada consultada sobre el tratamiento respiratorio en los pacientes con ELA evidencia que la VNI aumenta, indiscutiblemente, la supervivencia y que la VM también lo hace, aunque son muchos menos los trabajos que se detienen a considerar este aspecto. (4,5,14)

El riluzole o Rilutek® es un fármaco, que ha demostrado tener un impacto en la supervivencia en casos de ELA y es el fármaco de primera línea. La evidencia de que el riluzole es beneficioso proviene de dos ensayos aleatorizados multicéntricos; en un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con

placebo en 155 pacientes ambulatorios con ELA, la supervivencia a los 12 meses fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron riluzole (100 mg / día) en comparación con los que recibieron placebo (74 % vs 58 %). (2,4,15)

Este compuesto farmacológico, que pertenece a la familia de los benzotiazoles, posee un efecto neuroprotector, a través de un complejo mecanismo de acción que incluye varios procesos pre y postsinápticos. Importante señalar, que los estudios clínicos han demostrado un aumento en la supervivencia de pacientes con ELA que no han sido intubados para ventilación mecánica y sin traqueostomía, pero no hay evidencia que riluzole ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, la función pulmonar, las fasciculaciones, la fuerza muscular y los síntomas motores.

Un meta-análisis, que incluyó los estudios de Bensimon y colaboradores y de Lacomblez y colaboradores, mostró un efecto menos marcado del riluzole sobre la supervivencia, al compararlo con el placebo, aunque las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas. Se han realizado estudios fase IV retrospectivos en la práctica clínica, con base en tres bases de datos, los cuáles indican que la ganancia de supervivencia puede extenderse entre los 6 y 20 meses. (6,15) Un estudio aleatorizado, doble ciego, analizado por Statland y colaboradores, (16) sugiere que el uso rasagiline asociado a riluzole es una combinación segura, pero no aumenta la supervivencia.

Otro fármaco de importancia es el edaravone, el cual es un fármaco intravenoso para el tratamiento de la ELA, aprobado por la FDA en mayo de 2017. Un estudio aleatorizado, con 139 pacientes con ELA, que duró solo seis meses y con criterios algo estrechos de selección, arrojó resultados notables. Se evidenció enlentecimiento en la progresión de la enfermedad en el 33 % de los casos, según el puntaje de la escala ALSFRS-R. Las mediciones de la calidad de vida concordaron, al mostrar que la degradación muscular disminuyó y las mediciones respiratorias mejoraron, pero sin alcanzar significación estadística. El edaravone se administra por vía intravenosa en ciclos diarios durante dos semanas, alternando con dos semanas sin tratamiento. La mayoría de los pacientes en los estudios mencionados utilizaban riluzole como tratamiento de base,

por lo que el uso de ambos fármacos se puede utilizar. (4)

En la actualidad se estudian otros fármacos para su utilización en la ELA, como el inhibidor de la tirosina cinasa masitinib, con el cual se han descrito efectos similares a los de riluzole o edaravone. Asimismo, el descubrimiento de expansiones repetidas de C9orf72, como causa de ELA, reveló una estrategia terapéutica para esa forma más frecuente de la enfermedad. Se cree que muchos de los efectos producidos por esta mutación se deben a la acumulación de ARN transcritos por C9 o f72. Estos ARN transcritos interactúan en forma aberrante y sirven de matrices para la síntesis de proteínas, muchas de las cuales son tóxicas. Por esta razón, se están desarrollando posibles tratamientos, como los oligonucleótidos antisentido, que actúan sobre estos ARN transcritos y los degradan. (2, 4)

Durante los últimos años ha incrementado mucho interés en los tratamientos con células madre para la ELA. Los tratamientos con células madre se encuentran ahora en estudios clínicos de fase 1, 2 y hasta fase 3. El objetivo de los enfoques actuales es principalmente proteger las neuronas motoras supervivientes y no se busca reemplazar las neuronas motoras muertas. Las células madre tienen el potencial de diferenciarse en células de soporte, como los astrocitos, oligodendrocitos o microglia, que pueden brindar un beneficio al disminuir la degeneración de neuronas motoras, producir factores de crecimiento y citosinas antiinflamatorias, así como proporcionar nutrientes y amortiguar el exceso de glutamato. (4,13)

Al ser una fuente autóloga de células madre, los pacientes no requieren tratamiento con inmunosupresores. Las vías de administración usuales son intratecales o intramusculares. La mayoría de los ensayos actuales son pequeños y dirigidos principalmente a evaluar la seguridad. Recientemente, se inició la fase 3 de un estudio de células madre, derivadas de médula ósea, inducidas por factor de crecimiento neurotrófico, y se evaluará su eficacia, utilizando la ALSFRS. A su vez, existen ensayos clínicos con células madre mesenquimales con resultados poco concluyentes, por lo que no se ha podido establecer con contundencia una terapia alternativa en ELA o cualquier otra enfermedad neurodegenerativa. (2,17)

En los trabajos publicados recientemente se describió un estudio original, basado en el uso de astrocitos derivados de células madre embrionarias humanas. Sus hallazgos sugirieron que el suministro intratecal de astrocitos jóvenes y saludables, contribuye a superar la función neurotóxica de los astrocitos endógenos en la ELA. Es de destacar, que los resultados provisionales mostraron una disminución significativa en la progresión de la enfermedad y no se informaron eventos adversos graves, relacionados con el tratamiento. En el 2020 se inició un estudio abierto de fase 1/2a, para investigar la seguridad del trasplante de células progenitoras restringidas a la glial humana (hGRPs; Q-Cells®) en la médula espinal lumbar/cervical de pacientes con ELA. Este estudio tiene como objetivo obtener datos preliminares sobre la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia temprana del trasplante de QCells® en pacientes con ELA. (4,18)

Otros enfoques terapéuticos están basados en terapias génicas. En los últimos años, desde el 2010 hasta la fecha, han aparecido nuevas investigaciones relacionadas con la presencia de mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1), localizado en el cromosoma 21 (21q22) y estudios de ligamento revelan genes relacionados con este padecimiento, localizado en el cromosoma 2 y 11. Por esta razón, resultan muy alentadores los resultados obtenidos en modelos murinos de este trastorno, con mutaciones en el gen de la SOD1. La primera aproximación exitosa consistió en administrar, mediante terapia génica, factores neurotróficos en los músculos afectados. Los resultados más promisorios, sin embargo, se han alcanzado utilizando las nuevas metodologías del ácido ribonucleico (RNA) de interferencia (RNAi). Los silenciadores de los genes pueden ser inyectados directamente en los ventrículos y así se han logrado resultados satisfactorios en ratones, y se está aplicando actualmente en las células de la piel de pacientes con la forma familiar de esclerosis lateral amiotrófica. (2,13,19,20)

Por otro lado, se discute el tratamiento quirúrgico en estos pacientes ante los nuevos hallazgos relacionados con mejoría clínica por la utilización de trasplante de epiplón. En un estudio a 13 pacientes, con formas bulbar y espinal de ELA, durante la cirugía fueron encontrados variantes anatómicas del segmento V4 de las arterias vertebrales,

aterosclerosis moderada o severa en ambos segmentos V4, algunas arterias circunflejas originadas desde las arterias espinales anteroventrales (AEAVs) exangües, hipotrofia de raicillas nerviosas en la hilera de los nervios IX, X y XI, hipotrofia de la superficie anterior de las pirámides e hipotrofia de raíces anteriores en C5-C6. A todos estos pacientes se les realizó trasplante de epiplón a la superficie anterior, lateral y posterior de la medula oblongada y, en 5 pacientes, un trasplante adicional a nivel C5-C6. Los resultados fueron muy alentadores, ya que se observó una mejoría neurológica desde el primer día de la operación y fue mayor durante los primeros días o semanas de la cirugía, que en los siguientes meses y según los investigadores actualmente, 2 pacientes con 8 y 12 meses de evolución postoperatoria han mejorado en un 90 % los síntomas de la forma bulbar de ELA. (2, 21, 22)

Dentro de los tratamientos naturales se proponen el incremento de los niveles de vitamina E, la cual es un importante antioxidante conocido, capaz de disminuir las cifras de estrés oxidativo celular y, con ello, disminuir las repercusiones que pudiese traer el mismo en pacientes con ELA. Ya que se ha establecido la hipótesis de que los radicales libres podrían jugar un papel en ELA y que, por tanto, los antioxidantes podrían retrasar el progreso de la enfermedad. En un ensayo clínico realizado se les administró a 289

individuos con ELA el medicamento riluzole, más ya sea vitamina E o un placebo. Para la decepción de los investigadores, el uso de la vitamina E fracasó en mejorar el tiempo de supervivencia o en mejorar apreciablemente la capacidad de movimiento. No obstante, de acuerdo a una medida de la gravedad de la enfermedad, la vitamina E pareció rezagar el progreso de ELA leve a su forma más grave. Todavía no está claro si este hallazgo representa un beneficio verdadero o una casualidad estadística. Otros suplementos, que han sido probados para la ELA con algunos resultados prometedores, incluyen vitamina B 12, CoQ 10, genisteína y guanidina. No obstante, todavía no hay evidencia sólida de que sean efectivos. (2,23,24)

CONCLUSIONES

El manejo de la enfermedad se centra en el abordaje integral y multidisciplinario, por lo que la terapia física, la terapia respiratoria y la nutrición son esenciales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Aunque en la actualidad no existe un tratamiento curativo, destacan algunas opciones, como el riluzole y más recientemente el edaravone, ambos aprobados como terapias farmacológicas que de cierto modo retrasan la progresión fatídica de la enfermedad; además de otras alternativas, como las terapias génicas y la utilización de células madres.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:


1. Camacho A, Esteban J, Paradas C. Informe de la Fundación Del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. Neurología [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 33(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.02.003>.
2. Domínguez LO, Ramos LM, Toledo L, Montes de Oca TM. Esclerosis lateral amiotrófica: un reto actual para las neurociencias. 16 de Abril [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 57(267): 55-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2018/abr18267j.pdf>.
3. Matos JAP, Oliviero A, Morín Martín M. Enfermedades de las motoneuronas. Medicine [revista en internet]. 2019 [citado 10/3/2021]; 12(75): 4412-4422. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.022>.
4. Charpentier-Molina RJ, Loaiza-Quirós KV. Manejo clínico inicial de la esclerosis lateral amiotrófica. Rev. Méd. Sinerg. [revista en internet]. 2021 [citado 10/3/2021]; 6(2). Disponible en: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/638>.
5. Zapata-Zapata CH, Franco-Dáger E, Solano-Atehortúa JM, Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. Iatreia [revista en internet]. 2016 [citado 10/3/2021]; 29(2): 194-205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08>.


6. Scull-Torres M. Cuidados paliativos en esclerosis lateral amiotrófica. *Medimay* [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 25(1). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1194>.
7. Martínez Héctor R, Didier PGJ, Elena MM. Esclerosis lateral amiotrófica. Contribución de la Neurología Mexicana de 1998 a 2014. *Rev. Mex. Neuroci.* [revista en internet] 2014 [citado 10/3/2021]; 15(6): 355-362. Disponible en: <http://previous.revexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/11/Nm146-09-Escle.pdf>.
8. Serra-Ruiz M, Serra-Valdés MÁ. Sobrevida en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* [revista en internet]. 2019, Ago [citado 10/3/2021]; 18(4): 607-623. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2867>.
9. Cañadilla-Barrios Y, Mesa-Anoceto M, Bosque-Jiménez J, Vidaurreta-Bueno R, Cañete-Rojas A. Valoración práctica de un programa de ejercicios físico-terapéuticos en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *PODIUM* [revista en internet]. 2021 [citado 10/3/2021]; 16(1). Disponible en: <http://podium.upr.edu.cu/index.php/podium/article/view/1027>.
10. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* [revista en internet]. 2019 [citado 10/3/2021]; 34(1): 27-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>.
11. Huynh W, Dharmadasa T, Vucic S, Kiernan M. Functional Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in neurology.* [revista en internet]. 2019 [citado 10/3/2021]; 12(2). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01141>.
12. Díaz-Gómez MF, Ortiz-Corredor F. Diseño y validación de un sistema de clasificación para evaluar el grado de discapacidad de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* [revista en internet]. 2017 [citado 10/3/2021]; 64(03): 112-118. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.6403.2016315>.
13. Quarracinoa C, Reyb RC, Rodríguez GE. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): seguimiento y tratamiento. *Neurol. Arg.* [revista en internet]. 2014 [citado 10/3/2021]; 6(2): 91-95v. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.02.004>.
14. Silberberg AA, Robetto J, Achával M. Suspensión del soporte respiratorio en enfermos con esclerosis lateral amiotrófica. *Cuadernos de Bioética.* [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 29(96). Disponible en: <https://doi.org/10.30444/CB.2>.
15. Martínez JA. Riluzol: revisión, consejos y puntos prácticos en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. *Acta Neurol. Colomb.* [revista en internet]. 2007 [citado 10/3/2021]; 23(3). Disponible en: http://acnweb.org/acta/2007_23_3s_28.pdf.
16. Statland J, Moore D, Wang Y, Walsh M, Mozaffar T, Elman L, et al. Rasagiline for amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, controlled trial. *Pubmed Muscle & Nerve.* [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 59(2): 201-207. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mus.26335>.
17. Abdul Wahid S, Law Z, Ismail N, Lai N. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [revista en internet]. 2019 [citado 10/3/2021]; Issue 12. Art. No.: CD011742. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011742.pub3>
18. Filipi, T, Hermanova Z, Tureckova J, Vanatko, , Anderova, M. Glial Cells—The Strategic Targets in Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment. *Journal of Clinical Medicine* [revista en internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 9(1). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9010261>.
19. Sánchez-Ochoa G, Cuello-Almarales D, Almaguer-Mederos LE. Acortamiento de telómeros en enfermedades neurodegenerativas: implicaciones terapéuticas. *Rev. Haban. Cienc. méd.* [revista en internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 19(5): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3144>.
20. Tejada S, Díez-Valle R, Domínguez PD, Patiño-García A, González-Huarriiz M, Fueyo J. DNX-2401, an Oncolytic Virus, for the Treatment of Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine

- Gliomas: A Case Report. *Front. Oncol.* [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 8: 61. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00061>.
21. Zhao M, Zhao M, Fu C, Yu Y, Fu A. Targeted therapy of intracranial glioma model mice with curcumin nanoliposomes. *Int J Nanomedicine* [revista en internet]. 2018 [citado 10/3/2021]; 13: 1601-1610. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2147%2FIJN.S157019>.
22. Moreno-Jiménez S, Martínez-Vaca N, Pérez-Aguilar B, Gómez-Calva B, Díaz-Chávez JJ, Mondragón-Soto MG. Utilidad y seguridad de la biopsia estereotáctica en lesiones de fosa posterior en pacientes adultos. *Cir. Cir.* [revista en internet]. 2019 [citado 10/3/2021]; 87(5): 554-558. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/ciru.19000717>.
23. Jacob J, Feuvret L, Mazeron JJ, Simon JM, Casanova CH, Riet FG. Radioterapia dei tumori cerebrali primitivi dell'adulto. *EMC Neurologia* [revista en internet]. 2019 [citado 10/3/2021]; 19(1): 1-11. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(18\)41587-5](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(18)41587-5).
24. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberoussclerosis complex. *Ann. Neurol.* [revista en internet]. 2006 [citado 10/3/2021]; 59(3): 490-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ana.20784>.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Frank Miguel Hernández Velázquez |  <https://orcid.org/0000-0002-8769-752X>. Participó en: conceptualización, análisis formal, metodología, curación de datos, investigación, administración del proyecto, validación, revisión, redacción y aprobación.

Belén de la Caridad Santisteban Rodríguez |  <http://orcid.org/0000-0002-4616-7020>. Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal de los datos, Administración de proyecto, Redacción – revisión y edición

Raúl Javier Pizarro Hechevarría |  <https://orcid.org/0000-0003-3586-3968>. Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal de los datos, Administración de proyecto, Redacción – revisión y edición.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Recibido: 19/11/2021

Aprobado: 13/01/2021