

## Esclerosis lateral amiotrófica: avances evidentes, soluciones pendientes

Saúl Fernando Morales-Valero\*

En el siglo XIX, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot encontró que algunos de sus pacientes presentaban atrofia muscular progresiva, parálisis y espasticidad de las extremidades. A la mayoría de ellos les realizó necropsia. Los principales hallazgos fueron la presencia de fibras nerviosas atroficas en las raíces anteriores de la médula espinal, neuronas de la sustancia gris deformadas y deprivadas de sus extensiones y esclerosis de los fascículos anterolaterales de la médula espinal. Para describir el trastorno padecido por estos pacientes y basado en una relación clínico-patológica, Charcot usó el término Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Posteriormente, él publicó una descripción de la historia natural de la enfermedad que dividió en tres fases: 1) afección inicial de los miembros superiores y emaciación rápida de los músculos; 2) compromiso de los miembros inferiores y por consiguiente la bipedestación y la marcha y, 3) finalmente, la aparición de síntomas bulbares. Describió, además, que la muerte ocurría dos a tres años siguientes a la aparición de los últimos síntomas, la que atribuyó al compromiso de los músculos respiratorios, sumado a las malas condiciones nutricionales de los pacientes. Charcot consideró que era una enfermedad de pobre pronóstico e incurable<sup>1</sup>.

Desde su descripción inicial, la ELA se considera una enfermedad neurodegenerativa progresiva, implacable y devastadora que lleva a la muerte del paciente. Su sello característico es la combinación de hallazgos de Neuronas Motoras Superiores (NMS) combinados con hallazgos de Neuronas Motoras Inferiores (NMI)<sup>2</sup>. Se ha clasificado dentro de un espectro de patologías conocidas como enfermedad de neurona motora<sup>3</sup> dentro del cual también se encuentran: la atrofia muscular progresiva, la esclerosis lateral primaria y la parálisis bulbar progresiva, entre otras. La enfermedad tiene una forma esporádica, en el 90% de los casos y otra familiar que constituye el 10% restante. La incidencia aumenta con cada década, después de los 40 años y es máxima a los 74 años<sup>4</sup>; siendo en Europa y Norteamérica entre 1,5 y 2,7 por 100 000 habitantes/

año; la prevalencia se calcula entre 2,7 y 7,4/100 000; en Colombia no se cuenta con estudios epidemiológicos sobre ELA. Es 1,5 veces más frecuente en hombres que en mujeres antes de los 70 años; después de ésta edad la frecuencia es la misma.

A nivel clínico existen diferencias en el segmento de inicio y patrón de los síntomas, la velocidad de extensión y el grado de disfunción de NMS y/o NMI. La debilidad asimétrica de los miembros es la presentación inicial en el 80% de los casos, el 20% restante inicia con síntomas bulbares, con disartria o disfagia<sup>5</sup>. La pérdida de la NMS y sus axones da lugar a movimientos lentos, falta de coordinación y rigidez con algo de debilidad. Los síntomas de NMS en la mano o el brazo incluyen pérdida de la destreza para realizar actividades de la vida diaria; en la pierna, estos síntomas se manifiestan como una marcha espástica con pobre balance y a nivel bulbar, los síntomas de NMS más comunes son la disartria y la disfagia; también puede ocurrir laringoespasma ocasional y trismus. La pérdida de NMI resulta en debilidad, usualmente acompañada de atrofia y fasciculaciones. La debilidad de las manos causa dificultad para manipular objetos pequeños y a nivel de los brazos, causa dificultad en elevarlos sobre el nivel de la cabeza; los pies y tobillos afectados generan caídas frecuentes y la afección a nivel proximal hace que se dificulte subir escaleras. También hay debilidad de la lengua y los labios, lo cual contribuye a la disartria y además ocasiona sialorrea.

Cuando los síntomas de NMI afectan el tronco y la columna generan dificultad para sostener la cabeza y mantener una postura erecta; en etapas avanzadas de la enfermedad, se afecta el diafragma, lo cual lleva a una disnea progresiva llegando hasta la disnea de reposo. Las neuronas motoras que controlan los músculos extraoculares se conservan hasta etapas muy tardías de la enfermedad. Los pacientes que reciben ventilación mecánica a largo plazo tienen un curso clínico prolongado, culminando en ocasiones en un estado de

\*Estudiante de 8° nivel de medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Sr. Morales-Valero. Calle 197 No 15-185. Versalles II casa 35. Floridablanca. Santander. Colombia. e-mail: saulfmv@gmail.com

Artículo recibido el 10 de julio de 2010 y aceptado para publicación el 10 de agosto de 2010

enclaustramiento, en el cual hay dificultad para mover cualquier músculo voluntario; es decir, el paciente está alerta y despierto, pero es incapaz de comunicarse<sup>6</sup>.

Se creía que la parte cognitiva de los pacientes afectados por ELA se conservaba intacta, y como soporte de esto se presentaba el caso del brillante físico y cosmólogo británico Stephen Hawking, en quien se ha sospechado, mas no probado la presencia de la enfermedad. Sin embargo, se ha visto que un déficit cognitivo puede preceder o seguir el inicio de la disfunción de neuronas motoras en la ELA. En este sentido, la demencia frontotemporal puede estar asociada con esta enfermedad en un 15 a 50% de los casos<sup>7</sup>. Además, se encuentran también alteraciones consideradas ausentes hasta hace poco tiempo, que incluyen trastornos autonómicos, parkinsonismo y parálisis supranuclear o pérdida sensorial objetiva<sup>8,9</sup>.

El curso de la enfermedad casi siempre es lineal, aunque la tasa de progresión es variable entre individuos. Los síntomas se extienden inicialmente a lo largo del segmento corporal de inicio y luego a otras regiones en un patrón relativamente predecible. En pacientes con inicio en un brazo, el patrón más común es al brazo contralateral, luego la pierna ipsilateral, la pierna contralateral y finalmente los músculos bulbares<sup>10</sup>. El curso de la ELA lleva, eventualmente, a falla respiratoria y disfagia; siendo la primera la causa más común de muerte en ELA. La disfagia progresiva puede dar lugar a la aspiración de comida, líquidos o secreciones con neumonía resultante o a malnutrición y deshidratación. La supervivencia mínima, desde el momento del diagnóstico es de tres a cinco años, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede vivir diez años o más<sup>11</sup>.

El diagnóstico de ELA se basa en criterios clínicos que incluyen la presencia de signos de NMS y NMI, la progresión de la enfermedad y la ausencia de una explicación alternativa, además de los hallazgos de laboratorio neuroclínico funcional. En este último sentido, la electromiografía (la cual combina características de denervación aguda y crónica) aunque no es patognomónica, cuando se encuentra anormal en músculos proximales y distales de los miembros sugiere ELA<sup>12</sup>, y sirve para diferenciarla de entidades clínicamente similares como la neuropatía multifocal motora<sup>13</sup>. La estimulación magnética transcraneal ha mostrado también su utilidad como ayuda diagnóstica en esta enfermedad<sup>14,15</sup>. La resonancia nuclear magnética se usa para excluir posibles diagnósticos con un cuadro clínico similar. Así mismo, se encuentra elevación de la creatina quinasa por la atrofia muscular.

Las pruebas genéticas no hacen parte de la evaluación de rutina; se realizan si hay una historia familiar clara de la enfermedad. Para fines de investigación se establecieron los criterios diagnósticos según El

Escorial de la Federación Mundial de Neurología; estos permiten dar el diagnóstico con certeza y asegurar una adecuada inclusión de los pacientes en los ensayos clínicos que se realicen. De acuerdo a estos, para que un paciente sea diagnosticado con ELA debe tener evidencia de degeneración de NMI por examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico; evidencia de afección de NMS al examen físico y extensión progresiva de los signos y síntomas entre una región y de esta a otras<sup>16</sup>.

Los hallazgos patológicos básicos de la ELA, descritos por Charcot, tienen ahora una descripción más detallada. Estos se caracterizan por degeneración y muerte de neuronas motoras, con gliosis que reemplaza las neuronas perdidas. Las neuronas corticales desaparecen, llevando a pérdida axonal retrógrada y gliosis en el tracto corticoespinal. La médula espinal se torna atrófica, sus raíces ventrales se adelgazan y hay pérdida de fibras mielinizadas largas en los nervios motores. Los músculos afectados muestran atrofia por denervación con evidencia de reinervación. Otros hallazgos incluyen pérdida de neuronas corticales a nivel frontal y temporal y reducción de la densidad de fibras sensitivas mielinizadas<sup>5</sup>. En las células en proceso de degeneración se encuentran inclusiones intracelulares de neurofilamentos y ubiquitina, similar a lo observado en otros trastornos neurodegenerativos<sup>5</sup>.

Se puede afirmar que lo dicho anteriormente es lo que se sabe con certeza a cerca de la ELA. Sin embargo, con este conocimiento no se puede hacer mucho por el paciente. La base del enfoque terapéutico actual de la ELA es el alivio de los síntomas. La academia americana de neurología ha diseñado guías para el abordaje de los pacientes, haciendo énfasis en el tratamiento de los síntomas respiratorios y la nutrición<sup>17</sup>; los primeros se pueden tratar por métodos no invasivos como la ventilación a presión positiva, o invasivos realizando traqueostomía y ventilación mecánica; la nutrición adecuada evita un mayor deterioro y se puede garantizar con la colocación de un tubo de gastrostomía percutánea<sup>17</sup>. Hay que tener en cuenta que estos no son los únicos problemas de los afectados por la ELA; es necesario aliviar también la disartria, la fatiga, los espasmos y la debilidad muscular, el deterioro funcional, las secreciones orofaríngeas, el dolor, los problemas del sueño y los aspectos psicosociales. Lo anterior se logra mediante un manejo multidisciplinario, con el uso de algunos medicamentos como analgésicos y ansiolíticos, entre otros fármacos; así como el acompañamiento constante de la familia<sup>18</sup>; esto como parte de un programa de neurorrehabilitación diseñado para tal fin<sup>19</sup>.

Con un tratamiento basado en los síntomas, se garantiza que el paciente tenga una calidad de vida aceptable hasta sus últimos días. Sin embargo, no se modifica la historia natural de la enfermedad y pocos

años después de que el paciente sintió debilidad de una de sus extremidades, se encuentra postrado en una cama, donde finalmente le sobreviene la muerte. Para poder dar un tratamiento adecuado a una patología se necesita saber su causa exacta y este ha sido el gran problema para los investigadores, con respecto de la ELA. Existen varias teorías acerca de la etiología de la enfermedad y cada una lleva consigo estudios y ensayos con el objetivo de encontrar un tratamiento.

La enzima Superóxido Dismutasa tipo 1 (SOD1) es una metaloenzima que cataliza la conversión de radicales superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Se han encontrado mutaciones en el gen que codifica para esta enzima, en casos de ELA familiar y esporádica, lo cual sugiere que la toxicidad por radicales libres puede influir en el proceso de muerte neuronal por apoptosis<sup>20</sup>. Esta enzima posee vías antioxidantes y prooxidantes; además, las mutaciones tóxicas incrementan su efecto pro-oxidante llevando a daño celular irreversible<sup>21</sup>. La expresión de SOD1 mutante no tiene que estar exclusivamente en células neuronales para que se desarrolle ELA; en ratones quiméricos que expresan SOD1 mutante, en células no neuronales, desarrollan la enfermedad<sup>22</sup>. La SOD1 mutante también parece incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno por la microglia activada y esto contribuye a la muerte neuronal<sup>23</sup>. Teniendo el estrés oxidativo como blanco de tratamiento, se han realizado algunos estudios con agentes antioxidantes como la vitamina E y la N-acetilcisteína pero no se ha encontrado un impacto significativo en la supervivencia<sup>24</sup>.

La segunda hipótesis es la de la excitotoxicidad, la cual postula que niveles excesivos del neurotransmisor excitador glutamato iniciarían una cascada bioquímica que resulta en muerte neuronal. La excesiva activación de los receptores de glutamato puede llevar a un aumento de la entrada celular de calcio, que a su vez, dispara una cascada de eventos que causan la muerte neuronal por peroxidación de lípidos, daño de ácidos nucleicos y disrupción mitocondrial. Los altos niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA esporádica apoyan esta hipótesis<sup>25</sup>. Además, en el 80% de pacientes con ELA esporádica se han encontrado defectos en el transporte de glutamato, que pueden contribuir a sus excesivos niveles extracelulares; estos incluyen transportadores transmembrana de glutamato localizados en las neuronas y particularmente en células gliales encargadas de la inactivación del neurotransmisor después de su liberación<sup>25</sup>. La disfunción de receptores de glutamato es otro mecanismo potencial de excitotoxicidad; apoyando esta hipótesis se encuentra el hecho de que en algunos pacientes con ELA se ha encontrado edición defectuosa de ARN mensajero que codifica una subunidad del receptor AMPA<sup>26</sup>; el defecto de los receptores aumenta la permeabilidad al calcio y los consiguientes eventos que llevan a la muerte celular.

La mejor evidencia que soporta el rol de la excitotoxicidad en el origen y la progresión de la ELA es la demostración de que el medicamento antiglutamatérgico riluzol mejora la supervivencia de los pacientes con la enfermedad lo cual se ha probado en varios ensayos clínicos controlados<sup>27,28</sup>. Al parecer, por tres mecanismos diferentes el riluzol puede reducir la excitotoxicidad mediada por glutamato que incluye inhibición de su liberación, bloqueo de las respuestas mediadas por el receptor NMDA y acción directa en los canales de sodio dependientes de voltaje. Sin embargo, no se conoce su mecanismo de acción con total certeza<sup>29</sup>. La academia americana de neurología recomienda este medicamento para frenar en cierto grado, la progresión de la enfermedad y manifiesta que los pacientes en los que tendría un mejor efecto el riluzol, son aquellos que cumplen los criterios de el Escorial, lleven menos de cinco años con síntomas, cuya capacidad vital sea mayor al 60% y que no tengan traqueostomía<sup>30</sup>. En general, este medicamento es bien tolerado, con efectos adversos gastrointestinales y hepáticos<sup>31</sup>. Otra estrategia de tratamiento relacionada con la excitotoxicidad es el uso de ceftriaxona y otros antibióticos betalactámicos que estimulan la expresión del transportador de glutamato GLT1; usados en animales disminuyen la pérdida neuronal a las dos semanas de tratamiento<sup>32</sup>. Ya se encuentra en desarrollo un ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con este fármaco a largo plazo en pacientes con ELA.

Otra teoría acerca de la etiología de la ELA, implica factores de crecimiento como el factor neurotrópico derivado del cerebro, el factor neurotrópico ciliar y el factor de crecimiento similar a la insulina. El hecho de que algunos pacientes con ciertos haplotipos asociados con el factor de crecimiento del endotelio vascular sean susceptibles a la ELA, ha aumentado el interés en la investigación de este y otros factores como candidatos en la patogénesis y blanco del tratamiento<sup>33,34</sup>.

Se ha descrito a la apoptosis como un vía de degeneración tardía en la ELA pero su importancia no es bien entendida; se han hecho estudios con litio como agente antiapoptótico y es claro que no brinda ningún beneficio<sup>35</sup>. Se sabe que las neuronas motoras tienen un umbral alto para la activación de las proteínas de choque térmico implicadas en la reparación de proteínas y efectos citoprotectores; además de esto, las mutaciones en SOD1 pueden contribuir a reducir la capacidad antiapoptótica. Por ello, el arimocromol, una sustancia que induce proteínas de choque térmico; han demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia de ratones, por lo cual se tiene planeado un ensayo en humanos que padecen ELA familiar<sup>36</sup>.

Como se puede apreciar, ha pasado más de un siglo desde la descripción de la enfermedad hecha por

Charcot, pero esta sigue siendo terminal y devastadora. Se han hecho avances en mejorar la calidad de vida de los pacientes y se cuenta con una herramienta para mejorar la supervivencia; pero faltan muchas cosas por explicar e investigar en la ELA. Queda claro que en medicina hay bastante camino por recorrer, especialmente en el campo de las enfermedades “raras” como esta y todo está en las manos de las nuevas generaciones. Es importante recordar que en ELA como en otras enfermedades degenerativas, la función del personal de salud es como dijo Edward Trudeau: “*curar algunas veces, aliviar frecuentemente y confortar siempre*”.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rowland, LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol* 2001;58:512.
- Ropper A, Brown R. Adams y victor: principios de neurología. 8ed. Mexico: Mcgraw-hill, 2007.
- Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Enciso C. Enfermedades de motoneurona. *Clon* 2005;3:62-72
- Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001;191:3.
- Mitchel JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369:2031-41.
- Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003;61(1):135-7.
- Rippon GA, Scarmeas N, Gordon PH, Murphy PL, Albert SM, Mitsumoto H, et al. An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63(3):345-52.
- Shimizu T, Kawata A, Kato S, Hayashi M, Takamoto K, Hayashi H, et al. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. *Neurology* 2000;54(7):1534-7.
- Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky JT, Benatar M. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007;69(24):2236-42.
- Visser J, Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Van den Berg LH, Wokke JH, de Jong JM, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007;64(4):522-8.
- del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60:813-9.
- Krurup, C. Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology In Press*, Corrected Proof.
- Leon-Sarmiento FE, Pradilla G, Chavez MA, Deleon MA, Rueda OL, Bayona J. Contralateral early blink reflex in multifocal motor neuropathy. *Electromyog Clin Neurophysiol* 1998;38:419-22.
- Floyd AG, Yu Q, Piboolnurak P, Tang MX, Fang Y, Smith WA, Yim J, et al. Transcranial magnetic stimulation in ALS. Utility of central motor conduction tests. *Neurology* 2009;72:498-504
- Uribe CS, Leon-Sarmiento FE. Electrodiagnosis: EEG, EP, EMG and Magnetic Stimulation. En: Uribe CS, Arana A, Lorenzana P (eds). *Neurologia*. Medellín: CIB 2002:34-66.
- Brooks, BR, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73(15):1218-26.
- Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: “prepare for the worst and hope for the best”. *JAMA* 2007;298(2):207-16.
- Bayona-Prieto J, Leon-Sarmiento FE, Bayona EA. Neurorehabilitation. In Uribe CS, Arana A, Lorenzana P (eds). *Neurologia*, 7th ed. Medellín: CIB 2009:745-748
- Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(1):37-46.
- Harrasz MM, Marden JJ, Zhou W, Zhang Y, Williams A, Sharov VS, et al. SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *J Clin Invest* 2008;118(2):659-70.
- Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillee S, Rule M, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 2003;302(5642):113-7
- Neusch C, Bahr M, Schneider-Gold C. Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: new clues to understanding an old disease? *Muscle Nerve* 2007;35(6):712-24.
- Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS riluzole-tocopherol Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(1):9-18.
- Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, Wastell HJ. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995;4(2):209-16.
- Maragakis NJ, Dykes-Hoberg M, Rothstein JD. Altered expression of the glutamate transporter EAAT2b in neurological disease. *Ann Neurol* 2004;55(4):469-77.
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med* 1994;330(9):585-91.
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996;347(9013):1425-31.
- Kennel P, Revah F, Bohme GA, Bejuit R, Gallix P, Stutzmann JM, et al. Riluzole prolongs survival and delays muscle strength

- deterioration in mice with progressive motor neuropathy (pmn). *J Neurol Sci* 2000;180(1-2):55-61.
30. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology . Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997;49:657.
  31. Cheah BC, Vucic S, Krishnan AV, Kiernan MC. Riluzole, Neuroprotection and Amyotrophic Lateral Sclerosis *Curr Med Chem* 2010;17(18):1942-199.
  32. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 2005;433(7021):73-7.
  33. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, Del-Favero J, Desmet

- F, Marklund SL, et al. EGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet* 2003;34(4):383-94.
34. Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003;301(5634):839-42.
  35. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, McKinley J, Jackson KE, Pinto H, et al. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(5):481-8.
  36. Kieran D, Kalmar B, Dick JR, Riddoch-Contreras J, Burnstock G, Greensmith L. Treatment with arimoclomol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med* 2004;10(4):402-5.