

# Actualización sobre las ventajas y desventajas de los métodos para el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica

## Update on the advantages and disadvantages of the methods for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

BRATTA, DIEGO<sup>1</sup>; HIDALGO, JENNIFFER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Técnica Particular de Loja. Loja, Ecuador.

**Autor de correspondencia**  
dnbratta@utpl.edu.ec

**Fecha de envío**

11/01/2023

**Fecha de aceptación**

13/02/2023

**Fecha de publicación**

13/03/2023

**Autores**

*Bratta, Diego N.*

Universidad Técnica Particular de Loja. Facultad de Ciencias de la Salud Loja, Ecuador.

Correo-e: dnbratta@utpl.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-1670>

*Hidalgo, Jenniffer M.*

Universidad Técnica Particular de Loja. Facultad de Ciencias de la Salud Loja, Ecuador.

Correo-e: jmhidalgo14@utpl.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3349-031X>

**Citación:**

Bratta, D. y Hidalgo, J. (2023). Actualización sobre las ventajas y desventajas de los métodos para el diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica. *GICOS*, 8(1), 91-101  
DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2023.08.01.07>



**RESUMEN**

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica neurodegenerativa, que compromete la funcionalidad de la motoneurona superior e inferior, teniendo una evolución progresiva que puede transcurrir en un lapso de 5 años dejando una disfuncionalidad motora importante y que tiene, en todos los casos, un desenlace fatal. El diagnóstico prematuro permitirá llevar a cabo medidas de soporte, que otorgarán una mejor calidad de vida, durante la evolución de la enfermedad. Nos planteamos una revisión narrativa en la búsqueda de las ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos de la ELA. Se utilizaron dos motores de búsqueda PubMed y BVS. Los artículos analizados fueron principalmente revisiones sistemáticas y metaanálisis, encontrándose que algunos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para diagnóstico de ELA, es el LCR TDP-43, por su ventaja de observarse elevado y caracterizar a la enfermedad, así como, algunas pruebas bioquímicas como los niveles elevados de creatina quinasa (CK), FBG, ferritina, TSC y disminución de TIBC juntos se destacan por su gran sensibilidad para el diagnóstico de ELA, así también los biomarcadores plasmáticos de miARN, let-7f-5p y miR-338-3p, pueden ser herramientas de diagnóstico temprano de ELA.

**Palabras clave:** esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de la motoneurona, enfermedad neurodegenerativa.

**ABSTRACT**

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative neurological disease, which compromises the functionality of the upper and lower motor neuron, having a progressive evolution that can take place in a period of 5 years, leaving significant motor dysfunction and that has, in all cases, a fatal outcome. Early diagnosis will allow support measures to be carried out, which will provide a better quality of life, during the evolution of the disease. We propose a narrative review in search of the advantages and disadvantages of the diagnostic methods of ALS. Two search engines PubMed and BVS. The articles analyzed were mainly systematic reviews and meta-analyses, finding that some biomarkers in cerebrospinal fluid for the diagnosis of ALS is CSF TDP-43, due to its advantage of being elevated and characterizing the disease, as well as some biochemical tests such as elevated levels of creatine kinase (CK), FBG, ferritin, TSC and decreased TIBC together stand out for their great sensitivity for the diagnosis of ALS, as well as the miRNA plasmatic biomarkers, let-7f-5p and miR-338-3p, can be early diagnostic tools for ALS.

**Keywords:** amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, neurodegenerative disease.

**INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), se considera como el trastorno neurodegenerativo mortal más común de las enfermedades de la motoneurona (EMN), que presenta signos de afectación de motoneurona superior y motoneurona inferior. (Riancho Gil-Bea et al., 2019)

La ELA se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas a causa de lesión de neuronas motoras superiores (NMS) y neuronas motoras inferiores (NMI) en asociación a la alteración a nivel respiratorio y bulbar; debido a la degeneración progresiva de las neuronas motoras, la debilidad muscular se manifiesta cuando se ha perdido en un 50%. (Charpentier y Loaiza, 2021; Dias et al., 2020).

Más del 90% de los casos de ELA son esporádicos, y se cree que es el resultado de la interacción entre el envejecimiento, la predisposición genética individual y el medio ambiente. (Riancho et al., 2019). La ELA

afecta principalmente a personas de la sexta década de la vida, con mayor incidencia en el sexo masculino en comparación del sexo femenino, con un predominio de 1.5 a 1 (Dias et al., 2020).

Anualmente la incidencia de ELA es de 1 a 3 por cada 100.000 (Dias et al., 2020) la prevalencia puntualmente se considera de 3 a 5 por cada 100.000 personas en los Estados Unidos y en Europa, así también el riesgo de por vida se considera de 1 en 300 (Iacoangeli et al., 2019). Estudios epidemiológicos han demostrado que con un retraso de 12 meses suelen ser diagnosticados los pacientes con ELA y un 10% de los pacientes diagnosticados con ELA se reconocen por otro trastorno similar (Agah et al., 2018).

Se debe establecer un método diagnóstico temprano, preciso y confiable para la ELA, en pacientes que presenten clínica aparente de la enfermedad. Se conoce que a nivel nacional existe poca investigación acerca de la enfermedad (Esteban Bullrich Foundation, 2021), de ahí, la importancia de conocer los métodos diagnósticos más eficaces y actuales, evitando errores o diagnósticos diferenciales alternativos previos que se enfoquen en otras enfermedades alargando el tiempo de diagnóstico de ELA. De esta manera, se podrán descartar a tiempo otras patologías que mantengan similitud con la ELA y la disfunción de las motoneuronas superiores e inferiores, y de esta forma, se logren tomar medidas a tiempo como el soporte de fisioterapia, medidas farmacológicas, terapia física y del habla para mejorar la calidad de vida de los pacientes, en virtud de no existir hasta el momento una solución o tratamiento definitivo de la enfermedad.

## **Epidemiología**

El grupo etario con mayor riesgo de desarrollar es de 45 a 75 años, donde la incidencia es de 4-8 por cada 100.000 personas cada año. La edad media de la aparición de los síntomas es de 40 a 60 años para ELA familiar y de 58 a 63 años para Esclerosis Lateral Amiotrófica Esporádica (ELAs). El riesgo de desarrollar a lo largo de la vida es de 4:400 en mujeres y 1:350 en hombres, es decir, tienen un mayor riesgo los hombres de desarrollar ELA de inicio esporádico, con una proporción global de sexo 1.2 a 1.5 (Masrori y van Damme, 2020). A partir de la aparición de los síntomas el pronóstico de vida es limitado, al ser de 3 a 5 años, que puede llegar hasta los 10 años dependiendo de las condiciones del paciente (Fornés, 2019).

## **Patogénesis**

Se definen tres categorías de procesos fisiopatológicos como la dinámica del citoesqueleto, homeostasis y tráfico de ARN y homeostasis de proteínas. (Brown y Al-Chalabi, 2017). La mutación en KIF5A, DCTN1, TUBA4A y PFN1, altera la dinámica del citoesqueleto y el transporte axonal, es probable que los precursores de complejos oligoméricos de los agregados de proteínas alteran la homeostasis proteica e inducen a estrés celular (Masrori y van Damme, 2020).

La degradación progresiva en la función de las motoneuronas conlleva a una parálisis muscular progresiva (Fornés, 2019), debido a la pérdida de la conexión neuromuscular, retracción axonal y la muerte celular de las motoneuronas inferiores y superiores, las mismas que están rodeadas de astrogliosis y microgliosis, con inclusiones positivas de ubiquitina en las neuronas supervivientes. El componente principal de las inclusiones

es el TDP-43 que compone al 95% de los pacientes que presentan ELA, un sello distintivo es la mislocalización en el citoplasma que conlleva a un agotamiento nuclear de TDP-43 junto a la agregación de proteínas plasmáticas. Existen varias vías moleculares implicadas en la patogenia de la ELA como la alteración de la reparación del ADN, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, fallas en la proteostasis, neuroinflamación, excitotoxicidad, disfunción de oligodendrocitos, defecto de transporte axonal y alteraciones del citoesqueleto, alteración del metabolismo del ARN y el déficit del transporte nucleocitoplasmático (Masrori y van Damme, 2020).

La patogenia de la ELA no está completamente descrita, los desencadenantes iniciales pueden cambiar entre los pacientes, sin embargo, cuando la enfermedad está establecida, los mecanismos finales de degeneración de las neuronas motoras son similares en gran parte de los pacientes (Riancho et al., 2019).

## **Clínica**

Los pacientes con ELA de inicio de bulbar pueden presentar un evidente deterioro del habla antes de ser diagnosticados; se sospecha el diagnóstico por el habla lenta y arrastrada (Vieira et al., 2019). A medida que progresa la enfermedad va afectando a grupos musculares, por el daño de la motoneurona inferior, las manifestaciones comunes son la atrofia muscular, calambres musculares, fasciculaciones y la pérdida de reflejos. A causa de la degeneración de la motoneurona superior se presenta hiperreflexia, espasticidad, signo de Babinski, labilidad emocional también conocido como llanto y risa esporádica (Charpentier y Loaiza, 2021).

Los signos piramidales tienen una media de aparición de 4,5 meses, entre los mismos podemos encontrar: reflejos osteotendinosos, pueden estar exaltados, presentes, ausentes o disminuidos; tono muscular, disminuido, normal o aumentado; reflejo cutáneo plantar, indiferente, flexor o extensor. (Álvarez et al., 2018). Existe una combinación de signos de motoneurona inferior y motoneurona superior en las extremidades de los pacientes que presentan ELA clásica o de inicio espinal (Agah et al., 2018).

No siempre los signos piramidales son características definitivas del inicio o evolución de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar entre signos y síntomas, disfunción ejecutiva, deterioro cognitivo, debilidad, atrofia muscular progresiva, disartria, disfagia en base al compromiso de la motoneurona superior e inferior (Agah et al., 2018). Debido a la degeneración progresiva de las neuronas motoras, el síntoma más frecuente es la debilidad muscular; el 50% puede presentar alteración conductual y psicológica; 10-15% signos de demencia temporal. (Charpentier y Loaiza 2021)

En un estudio realizado en 130 pacientes, el signo de Babinski y la hiperreflexia, 49,2% y 69,2% respectivamente, se consideran los más frecuentes. Con el transcurso de los meses algunos signos presentes en el inicio de la enfermedad pueden desaparecer, no hay evidencia entre la presencia y ausencia de un signo en comparación con el tiempo de supervivencia del paciente (Álvarez et al., 2018).

## **Métodos diagnósticos**

El diagnóstico se realiza en base a los síntomas del paciente, excluyendo otras enfermedades, haciendo uso del examen físico, estudios de electromiografía, conducción nerviosa, los mismos que evalúan la función nerviosa y muscular (Revital, 2022); a su vez, se suman los exámenes clínicos y pruebas de laboratorio (Hullisz, 2018).

Al momento de sospechar de ELA se suele realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) de la columna vertebral y del cerebro, punción lumbar y biopsia muscular para el descarte de otras enfermedades, también los pacientes con antecedentes de ELA pueden someterse a exámenes de variantes genéticos. (Revital, 2022). Hay nuevos criterios diagnósticos en los que se realiza el estudio de la disfunción combinada de motoneuronas inferiores y motoneuronas superiores o la disfunción de motoneuronas inferiores en mínimo dos regiones (Masrori y van Damme, 2020).

Para determinar el diagnóstico de ELA es imprescindible corroborar la afectación clínica de la motoneurona superior e inferior, esta última también demostrada electromiográficamente. Se debe clasificar a los pacientes en base al número de regiones afectadas corporales: lumbar, torácico, cervical y bulbar (CEER); no obstante, tiene baja sensibilidad; muchos pacientes llegan a morir sin cumplir todos los CEER, esto se modificó en 2008 por el algoritmo de Awaji-Shima con una sensibilidad de 81% y especificidad 95%, consiste en clasificar en tres categorías de acuerdo al diagnóstico clínicamente definido, clínicamente posible y clínicamente probable (Charpentier y Loaiza, 2021).

El rasgo patológico ELA es la afectación de la segunda motoneurona comprobado mediante un estudio neurofisiológico o la clínica en comparación con la alteración de la vía piramidal, la cual se realiza por datos clínicos. (Agah et al., 2018)

La ALS Functional Rating Scale (ALSFERS) determina la capacidad de función de los pacientes, lo cual permite evaluar los tratamientos que se encuentran en estudio, eficacia, orientación sobre los cuidados y manejo (Charpentier y Loaiza, 2021).

La ELA se diagnostica clínicamente y desde el inicio de los síntomas hasta llegar al diagnóstico definitivo tiene una media de 14 meses. Entre las técnicas de diagnóstico se encuentran: Pruebas de electro diagnóstico, electromiografía, estudio de conducción nerviosa, estudios de laboratorio, neuroimagen, resonancia magnética de todas las regiones rostrales a los síntomas (suele ser cerebral y de médula espinal), espectroscopía de resonancia magnética (Hullisz, 2018).

Los cinco genes más prevalentes que están mutados en la ELA son por antecedentes familiares positivos, es por ello que, se deben hacer estudios de forma rutinaria *C9orf72*, *SOD1*, *TDP-43*, *FUS*, *TBK-1* (Masrori y van Damme, 2020).

La neuroimagen, es de gran utilidad para descartar diferentes causas de síndrome piramidal como ejemplo la enfermedad cerebrovascular, mielopatía, radiculopatías y tumores. A medida del progreso de la enfermedad la resonancia magnética puede manifestar atrofia cortical con predominio frontotemporal, así como en el segmento anterior de la médula espinal (Charpentier y Loaiza, 2021).

Los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo, como los niveles de neurofilamentos en el mismo, con especial énfasis en la subunidad pesada de neurofilamentos fosforilados tienen la ventaja de respaldar el diagnóstico principalmente en los pacientes que presentan de reciente inicio debilidad muscular, sin signos que identifiquen la afectación de la neurona motora superior (UMN) o la presencia de mielopatía cervical concomitante, neuropatía y plexopatía (Masrori y van Damme, 2020).

Pregunta de investigación: **¿Cuáles son las ventajas y desventajas de los métodos para el diagnóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica a través de la revisión de la literatura?** Objetivo: describir las ventajas y desventajas de los métodos para el diagnóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica a través de la revisión de la literatura.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó la búsqueda de información en octubre-diciembre de 2022, haciendo uso de dos bases de datos biomédicas: Biblioteca virtual de la salud de la Organización Panamericana de la Salud (BVS de la OPS) y Medline a través del motor de búsqueda de Pubmed, haciendo uso de los términos MeSH y DeCS: «*Amyotrophic Lateral Sclerosis*», «*Motor Neuron Disease*», «*Neurodegenerative disease*», «*Esclerosis Amiotrófica Lateral*», «*Amyotrophic Lateral Sclerosis*», «*Esclerose Amiotrófica Lateral*». En PubMed los filtros utilizados fueron: 1) Artículos libres/acceso a texto completo, 2) Últimos 5 años, 3) Idioma español e inglés, 4) Metaanálisis, 5) Revisión sistemática.

En la BVS se utilizaron los siguientes filtros: 1) Texto completo, 2) Bases de datos LILACS, IBECS, CUMED, VETINDEX, Colección SUS, 3) Informe de caso, 4) Estudio Diagnóstico, 5) Estudio observacional, 6) Estudio de tamizaje, 7) Idioma inglés y español, 8) Últimos 5 años. Se utilizaron los siguientes términos: Fisiopatología (PP), Diagnóstico (DI), Líquido Cefalorraquídeo (CF).

## **RESULTADOS**

En Ecuador existe la Fundación Ecuatoriana de la Esclerosis Múltiple (FUNDEM), gracias a ello, se conoce hasta el momento que la tasa de incidencia en el Ecuador, está entre 0.2 y 0.6 por cada 100.000 habitantes, en base a la investigación de Bucheli Miriam, las personas con ELA en Ecuador pueden vivir 2 años por la falta de atención, en comparación a otros países, donde la supervivencia está entre 1 a 5 años. En un primer sondeo, en el Hospital Eugenio Espejo y Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, se encontraron registros de incidencia de 0.2 - 0.6 cada 100.000 habitantes, con una edad media de 54 años, no obstante, la incidencia va en aumento. De acuerdo con datos estadísticos de la Fundación Ecuatoriana de Esclerosis Múltiple (FUNDEM), en el año 2016 se superó los 50 casos de ELA y la edad de presentación fue entre los 25 y 40 años. El Hospital Carlos Andrade Marín en Quito-Ecuador, en el 2018 diagnosticó 37 casos de ELA, 11 en adultos mayores de 65 años, 24 en adultos entre 30 a 64 años y 2 en adolescentes entre 15 a 29 años. (Esteban Bullrich Foundation, 2021)

En nuestra búsqueda se obtuvieron 145 artículos del motor de búsqueda PubMed y 14 artículos de la BVS, y al aplicar los criterios de inclusión, se recopiló un total de 16 estudios, los cuales fueron analizados para su discusión. Seis estudios fueron revisiones sistemáticas, allí uno de ellos reportó que los biomarcadores de inflamación, tipo citoquinas pueden elevarse en pacientes con ELA, pero no hubo diferencia significativa con el grupo control, que lo conformaron pacientes sin ELA (Chen et al., 2018). Otro estudio, un metaanálisis de Cheng et al. (2021), concluyó que la elevación de la creatina quinasa (CK) sérica se da antes del inicio de la ELA y no únicamente en las primeras etapas, no obstante, la misma disminuye después del inicio.

Majumder et al. (2018), en su revisión sistemática y metaanálisis llegaron a la conclusión que los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tienen niveles de TDP-43 en el líquido cefalorraquídeo, por lo cual puede ser un marcador diagnóstico y pronóstico prometedor. Por su parte, Zhu et al. (2018) en su estudio determinaron que un biomarcador estadístico de ELA sugiere ser, los niveles de cistina C (Cys C) en sangre, sin embargo, no hay diferencias significativas estadísticamente entre los niveles comparados en pacientes con ELA y control sano. Los biomarcadores de miARN circulantes desde el plasma del paciente son la regulación negativa de let-7f-5p, así como la regulación positiva miR-338-3p (Daneshafrooz et al., 2022).

La revisión sistemática de Ramos-Martínez et al. (2022), evidenció un aumento de la galectina-3 en la ELA. La galectina-1 se expresa en las lesiones neurofilamentosas y no hay diferencias entre las galectinas-1 y 3 en los pacientes con progresión rápida y progresión lenta.

## DISCUSIÓN

Sigue siendo relevante llevar a cabo un correcto examen neurológico como ventaja para llegar a un diagnóstico precoz de la ELA al identificar síntomas bulbares, hiperreflexia, reflejos patológicos y potencial de fasciculaciones, lo cual se correlaciona con lo mencionado por Dias et al. (2020) y Álvarez et al. (2018), al identificar los signos piramidales, para detectar alteración de la vía piramidal, no obstante, no es un método fiable para llegar al diagnóstico definitivo de ELA. Para el diagnóstico clínico o preclínico, un método efectivo es el uso de la viabilidad de la voz y del habla, mediante la Escala de calificación funcional ALS-Revisada (ALSFRS-R) y la calificación de percepción del habla, sin embargo, su desventaja es que dificulta un diagnóstico temprano porque simula otras enfermedades neurológicas (Vieira et al., 2020).

El estudio de Cheng et al. (2021), concluyó que la sensibilidad de algunos marcadores bioquímicos, como por ejemplo, la creatina quinasa sérica, tiene la ventaja de elevarse antes del inicio y en las primeras etapas de la ELA, no obstante, no constituye un valor constante durante la evolución de la enfermedad; los niveles elevados de glicemia en ayunas, ferritina, coeficiente de saturación de transferrina y la disminución de la capacidad total de unión al hierro, son pruebas bioquímicas que se alteran en la ELA; la elevación de la glicemia en ayunas, se explica por el estrés oxidativo crónico debido al gran gasto de energía en comparación a la ingesta. Los niveles elevados de ferritina sérica están asociados negativamente a la supervivencia de pacientes con ELA, pero no son específicos para el diagnóstico temprano de ELA.

Otro biomarcador utilizado fue el que menciona Zhu et al. (2018), los niveles de cistina C (Cys C) en sangre,

con la desventaja de no ser relevante estadísticamente entre los niveles de los pacientes con ELA y el grupo control, sin embargo, presenta poca sensibilidad y alta especificidad en LCR considerando ser un diagnóstico auxiliar de ELA. La concentración de las galectinas en sangre, como galectina-3 y galenctina-1 evidenciaron valores elevados en enfermedades neurodegenerativas con la desventaja de no ser específicos para ELA, como lo reportaron Ramos-Martínez et al. (2022).

Chen en el 2018 evaluó en el líquido cefalorraquídeo (LCR) niveles de MCP-1, en los cuales se encontraron niveles altos en pacientes con ELA, así como, cambios constantes de los valores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del aumento de TNF- $\alpha$  en pacientes con ELA periférico y central, sin embargo, su desventaja es que al existir un número limitado de estudios no representa significativamente la asociación entre las citocinas inflamatorias del LCR con ELA.

En el trabajo de Gagliardi et al. (2019) realizaron detecciones de los neurofilamentos (Nfs), útil para un diagnóstico precoz de ELA; pueden ser biomarcadores prometedores, la medición de NfH fosforilado (p-NfH) y NfL en LCR y sangre; la NfL, teniendo una alta sensibilidad por su elevación precoz en los fluidos biológicos, con una desventaja, que carece de especificidad ante trastornos neurodegenerativos. Los altos valores de p-NfH en LCR en comparación al suero se consideran un criterio potencial para el diagnóstico de ELA esporádica y ELA por mutación el gen C9orf72, con un valor de corte de 176pg/mL, siendo altamente sensible y específico con un porcentaje del 98,8% y 96,4% respectivamente.

Con base en los resultados de Majumder et al. (2018) se evaluaron los niveles de TDP-43 como biomarcador en líquido cefalorraquídeo (LCR), encontrándose altos niveles en pacientes con ELA esporádica y de tipo familiar detectados por Elisa o western blot. Los agregados de TDP-43 representan una de las características histopatológicas más importantes de varias enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluye la ELA.

Por otra parte, los niveles séricos de PCR como un biomarcador para el diagnóstico de ELA, presentaron una sensibilidad de 51% y especificidad de 85%, con un valor de corte de 9ng/ml por CRP ELISA, no obstante, se requiere más estudios para evaluar su precisión debido a que los valores son de un único estudio realizado en el 2010 (Kharel et al., 2022). Los biomarcadores plasmáticos de miARN circulantes que reportó Daneshafrooz et al. (2022), como let-7f-5p y miR-338-3p, para ELA esporádica (sALS) es una nueva vía para el diagnóstico temprano de ELA, aún más si se combinan ambos miRNAs, demostrando una gran sensibilidad y especificidad.

Los estudios de imagen fueron otros métodos evaluados para el diagnóstico de ELA. Nepal et al. (2022), evaluaron la tomografía de coherencia óptica (OCT), encontrándose el inconveniente en el grosor de las capas nerviosas de la retina (RNFL), debido a la poca significancia en el diagnóstico mediante el estudio de los pacientes con ELA y el grupo control. Con base en Christidi et al. (2022), la espectroscopía de resonancia magnética (MRS) es prometedora para el estudio de ELA de inicio bulbar, empero, no para ELA de inicio en las extremidades, con una sensibilidad del 73% y una mayor especificidad. Por otro lado, el estudio de Zhang et al. (2018) mencionó a la resonancia magnética nuclear (RMN) como la ventaja de ser una técnica líder para la búsqueda de biomarcadores y evidencia mediante análisis de vóxeles de microarquitectura de materia



blanca (WM) las alteraciones de la misma, donde la degeneración neuronal abarca el tracto corticoespinal y las áreas extramotoras, donde hay una reducción de anisotropía fraccional (AF) en pacientes con ELA.

La electromiografía de superficie estudiada por Bashford et al. (2020), permitió la identificación de cambios dinámicos en la arquitectura al nivel neuromuscular, sin embargo, la evolución en el tiempo de la ELA, que puede durar hasta años, retrasaría su diagnóstico. Para Pecoraro et al. (2020), el uso de la secuenciación de próxima generación (NGS), será ventajoso para el desarrollo del perfil genético como método diagnóstico, no obstante, su desventaja es la restricción de su uso en la ELA tanto familiar como esporádica por la interpretación de sus resultados.

## CONCLUSIONES

1. Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica son el LCR TDP-43, con la ventaja de estar elevado y caracterizar a la enfermedad; por el contrario, MCP-1, VEGF y TNF- $\alpha$ , requieren de más estudios para representar significativamente. El neurofilamento NfH fosforilado (p-NfH) del LCR tiene la ventaja de obtener un papel diagnóstico de ELA esporádica y de origen genético por mutación de gen C9Orf72; así también, los niveles de cistina C (Cys C) en LCR son un biomarcador auxiliar diagnóstico.
2. Los indicadores bioquímicos como los niveles elevados de creatina quinasa (CK), FBG, ferritina, TSC y disminución de TIBC juntos se destacan por su gran sensibilidad para el diagnóstico de ELA, así también los biomarcadores plasmáticos de miARN, let-7f-5p y miR-338-3p son una nueva forma de diagnóstico temprano de ELA, en comparación a la desventaja de la cistina C (Cys C) en sangre al no tener significancia estadística.
3. En cuanto al diagnósticos por imágenes, se encuentra la resonancia magnética nuclear para el diagnóstico de ELA de inicio bulbar, con la ventaja de tener una sensibilidad del 73% y ser característicamente líder en el diagnóstico de pacientes con ELA; se descarta la electromiografía de superficie por su desventaja del tiempo para llegar al diagnóstico y la poca relevancia diagnóstica de la tomografía de coherencia óptica (OCT).
4. El actual estudio diagnóstico de ELA sobre viabilidad de la voz y del habla, es prometedor, sin embargo, la desventaja que presenta es no diferenciar la ELA de otras enfermedades neurológicas y dar un diagnóstico a largo plazo.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declararon que no tienen ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

- Agah, E., Saleh, F., Sanjari Moghaddam, H., Saghadzadeh, A., Tafakhori, A. & Rezaei, N. (2018). CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S13643-018-0913-4>
- Álvarez, N., Díez, L., Avellaneda, C., Serra, M. y Rubio, M. (2018). Relevancia del síndrome piramidal en la

- esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*, 33(1), 35–46. <https://doi.org/10.1016/J.NRL.2016.04.012>
- Bashford, J., Mills, K. y Shaw, C. (2020). The evolving role of surface electromyography in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Clinical Neurophysiology*, 131(4), 942–950. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2019.12.007>
- Brown, R. y Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471>, 377(2), 162–172. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1603471>
- Charpentier Molina, R. J. y Loaiza Quirós, K. V. (2021). Manejo clínico inicial de la esclerosis lateral amioatrófica. *Revista Médica Sinergia*, 6(2), e638. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.638>
- Cheng, Y., Chen, Y. & Shang, H. (2021). Aberrations of biochemical indicators in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00228-9>
- Chen, X., Hu, Y., Cao, Z., Liu, Q. y Cheng, Y. (2018). Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokine Aberrations in Alzheimer’s disease, Parkinson’s Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 9, 2122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02122>
- Christidi, F., Karavasilis, E., Argyropoulos, G. D., Velonakis, G., Zouvelou, V., Murad, A., Evdokimidis, I., Rentzos, M., Seimenis, I., & Bede, P. (2022). Neurometabolic Alterations in Motor Neuron Disease: Insights from Magnetic Resonance Spectroscopy. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(3), 1–17. <https://doi.org/10.31083/j.jin2103087>
- Daneshafrooz, N., Joghataei, M. T., Mehdizadeh, M., Alavi, A., Barati, M., Panahi, B., Teimourian, S. & Zamani, B. (2022). Identification of let-7f and miR-338 as plasma-based biomarkers for sporadic amyotrophic lateral sclerosis using meta-analysis and empirical validation. *Scientific Reports*, 12(1), 1373. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-05067-4>
- Dias, J. C., Castelo, C., Pupe, B., Escada, T. M., Davidovich, E. R., Mattos Coutinho, B. & Nascimento, O. (2020). Evaluation of clinical, epidemiological and electrophysiological variables for early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis Avaliação de variáveis clínicas, epidemiológicas e eletrofisiológicas para diagnóstico precoce da esclerose lateral amiotrófica. *Rev Bras Neurol*, 56(4), 17–23. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140807/rbn-564-dezembro-17-23.pdf>
- Fornés Pérez, C. (2019). Estudio sobre biomarcadores moleculares para el diagnóstico y el seguimiento de esclerosis lateral amiotrófica. *Terapeia*, 12, 103–132. <https://riucv.ucv.es/handle/20.500.12466/445>
- Gagliardi, D., Meneri, M., Saccomanno, D., Bresolin, N., Comi, G. pietro, & Corti, S. (2019). Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17). <https://doi.org/10.3390/IJMS20174152>
- Hullisz, D. (2018, August). *Esclerosis lateral amiotrófica: descripción general del estado de la enfermedad*. <https://www.ajmc.com/view/amyotrophic-lateral-sclerosis-disease-state-overview>
- Iacoangeli, A., Al Khleifat, A., Jones, A. R., Sproviero, W., Shatunov, A., Opie-Martin, S., Morrison, K. E., Shaw, P. J., Shaw, C. E., Fogh, I., Dobson, R. J., Newhouse, S. J. & Al-Chalabi, A. (2019). C9orf72 intermediate expansions of 24-30 repeats are associated with ALS. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0724-4>
- Kharel, S., Ojha, R., Preethish-Kumar, V. & Bhagat, R. (2022). C-reactive protein levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. In *Brain and Behavior* (Vol. 12, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/brb3.2532>
- Majumder, V., Gregory, J. M., Barria, M. A., Green, A. & Pal, S. (2018). TDP-43 as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12883-018-1091-7>
- Masrori, P. & van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1918. <https://doi.org/10.1111/ENE.14393>
- Nepal, G., Kharel, S., Coghlan, M. A., Yadav, J. K., Parajuli, P., Pandit, K., Shing, Y. K. & Ojha, R. (2022). Amyotrophic lateral sclerosis and retinal changes in optical coherence tomography: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, 12(9), e2741. <https://doi.org/10.1002/brb3.2741>
- Pecoraro, V., Mandrioli, J., Carone, C., Chiò, A., Traynor, B. J. & Trenti, T. (2020). The NGS technology for the identification of genes associated with the ALS. A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(5), e13228. <https://doi.org/10.1111/ECI.13228>
- Ramos-Martínez, E., Ramos-Martínez, I., Sánchez-Betancourt, I., Ramos-Martínez, J. C., Peña-Corona, S. I.,

- Valencia, J., Saucedo, R., Almeida-Aguirre, E. K. P. & Cerbón, M. (2022). Association between Galectin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/biom12081062>
- Revital, M. (2022). What Is Amyotrophic Lateral Sclerosis? *JAMA*, 328(24), 2466. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19305>
- Riancho, J., Gil-Bea, F., Santurtun, A. & López De Munaín, A. (2019). Amyotrophic lateral sclerosis: a complex syndrome that needs an integrated research approach. *Neural Regeneration Research*, 14(2), 193. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.244783>
- Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., y Berciano, J. (2019). ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*, 34(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/J.NRL.2015.12.001>
- Vieira, H., Costa, N., Sousa, T., Reis, S. & Coelho, L. (2019). Voice-Based Classification of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Where Are We and Where Are We Going? A Systematic Review. *Neurodegenerative Diseases*, 19(5–6), 163–170. <https://doi.org/10.1159/000506259>
- Vieira, H., Costa, N., Sousa, T., Reis, S. & Coelho, L. (2020). Voice-Based Classification of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Where Are We and Where Are We Going? A Systematic Review. *Neurodegenerative Diseases*, 19(5–6), 163–170. <https://doi.org/10.1159/000506259>
- Zhang, F., Chen, G., He, M., Dai, J., Shang, H., Gong, Q. & Jia, Z. (2018). Altered white matter microarchitecture in amyotrophic lateral sclerosis: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *NeuroImage: Clinical*, 19, 122. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2018.04.005>
- Zhu, Y., Yang, M., Li, F., Li, M., Xu, Z., Yang, F., Liu, Y., Chen, W., Zhang, Y. & Xu, R. (2018). Aberrant Levels of Cystatin C in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Biological Sciences*, 14(9), 1041. <https://doi.org/10.7150/IJBS.25711>