

Revisión de la literatura

Factores exógenos asociados con las mutaciones genéticas más prevalentes en la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Revisión narrativa.

Exogenous factors associated with the most prevalent mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A narrative review.

Jorge Luis García-Ospina^{1,a}, Laura Tatiana Ortiz-Valderruten^{2,a}, Mariana Pulido-Velasco^{2,a}

1. Médico.
2. Médica.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jorge Luis García-Ospina
ORCID ID <https://orcid.org/>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: jorgeluisgarcia@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 06 de junio de 2023.
ACEPTADO: 17 de abril de 2025.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que ocasiona mortalidad en los primeros años posteriores al diagnóstico. A pesar de la limitada claridad sobre su fisiopatología, en los últimos años se han identificado genes alterados asociados con la enfermedad; sin embargo, no existe evidencia suficiente sobre los factores detonantes de dichas mutaciones. **Objetivo:** Reconocer, a partir de una revisión de la literatura, los factores de riesgo exógenos implicados en el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Medline siguiendo las pautas de la declaración PRISMA. Se utilizaron los descriptores en salud tipo MeSH: Amyotrophic Lateral Sclerosis, genetic alterations, risk factors, ALS y environmental factors. **Resultados:** Se revisaron 20 publicaciones de los últimos cinco años. El tipo de publicación más frecuente correspondió a revisiones sistemáticas de la literatura, con 12 artículos (60%), seguido de revisiones de tema con cinco publicaciones (25%), dos revisiones sistemáticas con metaanálisis (10%), un estudio de casos y controles (5%) y una serie de casos con revisión sistemática (5%). En el 100% de los artículos se identificó al menos un factor de riesgo asociado al desarrollo de ELA, describiendo la relación entre la enfermedad y alteraciones genéticas desencadenadas por factores exógenos. Entre los principales factores se encontraron la exposición a metales pesados, pesticidas y solventes, que inducen estrés oxidativo, modifican proteínas y afectan genes como SOD1 y TDP-43. El tabaquismo se asoció con modificaciones postraduccionales de aminoácidos. Las descargas eléctricas y la actividad física profesional intensa se relacionaron con desnaturalización proteica y estrés oxidativo. La exposición a campos electromagnéticos de frecuencias extremadamente bajas también incrementó el riesgo de ELA. No obstante, la evidencia disponible es limitada. **Conclusiones:** Aunque diversos factores de riesgo influyen en el desarrollo de la ELA, ninguno actúa como único desencadenante. La variabilidad en la exposición dificulta su identificación y registro. La exposición a sustancias tóxicas, el tabaquismo, las corrientes eléctricas y el ejercicio físico intenso pueden inducir estrés oxidativo y alteraciones proteicas asociadas con mutaciones genéticas relacionadas con la ELA.

Palabras clave: ELA, esclerosis lateral amiotrófica, alteraciones genéticas, desencadenantes, factores exógenos.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that leads to mortality within the first years after diagnosis. Despite the limited understanding of its pathophysiology, altered genes associated with the disease have been identified in recent years; however, there is insufficient evidence regarding the triggering factors of these mutations. **Objective:** To identify, through a literature review, exogenous risk factors involved in the development of amyotrophic lateral sclerosis. **Materials and Methods:** A systematic literature search was conducted in MEDLINE following the PRISMA statement guidelines. MeSH health descriptors were used, including Amyotrophic Lateral Sclerosis, genetic alterations, risk factors, ALS, and environmental factors. **Results:** Twenty publications from the last five years were reviewed. The most frequent type of publication was systematic literature reviews, with 12 articles (60%), followed by narrative reviews with five publications (25%), two systematic reviews with meta-analysis (10%), one case-control study (5%), and one case series with a systematic review (5%). At least one risk factor associated with the development of ALS was identified in 100% of the articles, describing the relationship between the disease and genetic alterations triggered by exogenous factors. The main factors identified included exposure to heavy metals, pesticides, and solvents, which induce oxidative stress, modify proteins, and affect genes such as SOD1 and TDP-43. Smoking was associated with post-translational modifications of amino acids. Electrical discharges and intense professional physical activity were related to protein denaturation and oxidative stress. Exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields also increased the risk of ALS. Nevertheless, the available evidence remains limited. **Conclusions:** Although various risk factors influence the development of ALS, none acts as a single triggering factor. Variability in exposure makes identification and accurate recording difficult. Exposure to toxic substances, smoking, electrical currents, and intense physical activity may induce oxidative stress and protein alterations associated with genetic mutations related to ALS.

Key words: ALS, amyotrophic lateral sclerosis, genetic alterations, triggers, exogenous factors.

García-Ospina JL, Ortiz-Valderruten LT, Pulido-Velasco M. Factores exógenos asociados con las mutaciones genéticas más prevalentes en la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Revisión narrativa. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(4):87-96.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa generada por la muerte celular progresiva de neuronas motoras tanto espinales como corticales, que produce debilidad muscular, discapacidad y, eventualmente, la muerte, generalmente por insuficiencia respiratoria.¹ Esta enfermedad tiene una prevalencia mundial que va desde dos hasta 11 casos por 100.000 habitantes, con leve predilección por el sexo masculino y con una tasa de mortalidad del 50% a los 18 meses posteriores al diagnóstico. Actualmente no hay mucha claridad sobre su etiopatogenia, pero se ha clasificado en esporádica (ELAE), que representa del 90% al 95% de los casos, y familiar (ELAF), que representa del 5% al 10%. Entre los factores que se han asociado a esta condición se encuentran los factores genéticos, el estrés oxidativo, el daño originado por astrocitos y la apoptosis.²

Por otra parte, aunque la mayoría de los casos son esporádicos, en los últimos años se han logrado conocer algunas de las mutaciones genéticas de la enfermedad, presentes especialmente en la forma familiar, como la del gen C9orf72, el cual presenta alteración en aproximadamente el 30% de los casos de ELAF. Este gen codifica para una proteína con el mismo nombre que se expresa principalmente en cerebro y médula espinal y que, a pesar de no haber mucha claridad sobre su función, su mutación se ha asociado con una disminución de la codificación de la proteína y una posterior interferencia con la función celular. Entre otros se encuentra el gen SOD1, mutado en alrededor del 15% de los casos de ELAF, el cual codifica para la enzima superóxido dismutasa, que juega un papel importante en la descomposición de moléculas tóxicas de oxígeno, así como los genes TARDBP y FUS.

A pesar de que se han determinado los patrones de herencia de dichos genes, no se han identificado los factores detonantes de estas alteraciones genéticas, por lo que, a pesar de haber un avance en materia de marcadores genéticos que pueden ser útiles para realizar diagnósticos tempranos, no hay claridad en referencia a los factores que pudiesen estar potenciando su aparición.

Con una enfermedad tan letal como lo es la ELA, que afecta a miles de personas en el mundo y en nuestro país, sobre la que hay tantas dudas acerca de su etiología, es de vital importancia reconocer los factores de riesgo exógenos implicados en el desarrollo de la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo y registro

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en esclerosis lateral amiotrófica en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MEDLINE), a través de un

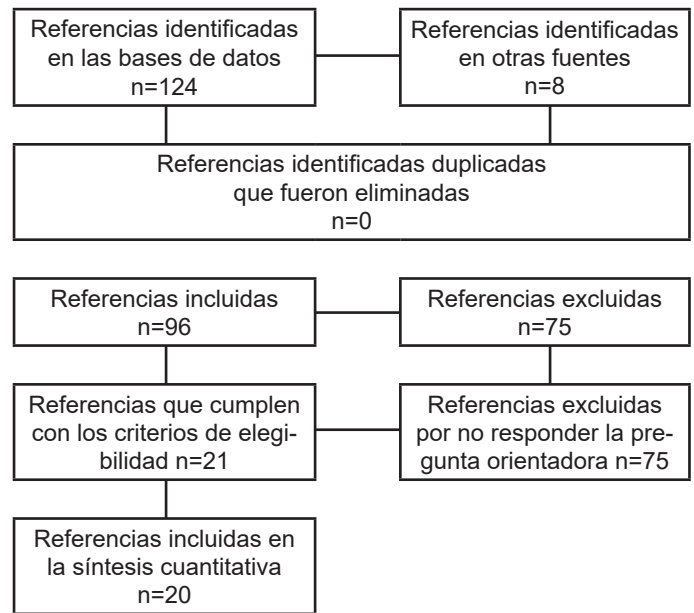


Figura 1. Criterios para la selección del material de investigación usado en la realización del artículo.

motor de búsqueda conocido como PubMed. Con la declaración PRISMA y los descriptores en ciencias de la salud *Amyotrophic Lateral Sclerosis, genetic alterations, risk factors, ALS, environmental factors*, obtenidos de *Medical Subject Headings*, combinados entre sí con el operador booleano AND. Se tuvieron en cuenta los artículos publicados en los últimos cinco años, donde se encontraban diferentes tipos de estudios, incluyendo estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas de la literatura, estudios de cohorte retrospectivos y metaanálisis.

Criterios de elegibilidad

Se utilizaron como criterios de inclusión: Artículos de los últimos 5 años, revisiones sistemáticas de la literatura, estudios de cohorte retrospectivos, metaanálisis y estudios de casos y controles. Al comienzo se identificaron 124 publicaciones; después se eligieron 121 al aplicar el filtro de lenguaje (inglés y español). Luego se seleccionaron 96 publicaciones al filtrar la búsqueda por “*humans*”. Para terminar, se revisaron 20 artículos, los cuales responden a la pregunta de investigación: “¿Existe relación entre la enfermedad neurodegenerativa esclerosis lateral amiotrófica y una alteración genética desencadenada por factores exógenos en Colombia?” (Figura 1).

RESULTADOS

De acuerdo con la literatura revisada, se tuvieron en cuenta 20 artículos después de realizar el filtro de exclusión, donde se evi-

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión de literatura.

Autores	Año	Tipo de artículo	País	Resultados	Conclusiones
Nowicka N <i>et al.</i> ⁹	2019	Revisión de tema	Polonia	La edad avanzada, el sexo masculino y los antecedentes familiares son factores de riesgo, solo el 10-15% de mutaciones genéticas representan los casos de ELA. Se han asociado algunos factores ambientales a mutaciones, como: exposición a metales pesados el plomo aunque los resultados son inconsistentes, y poco convincentes, pesticidas, donde tiene que haber predisposición genética y el daño inducido por los efectos a largo plazo, el IMC elevado y estado nutricional, la masa corporal reducida contribuye negativamente, un IMC muy alto está asociado a una incidencia menor de ELA, también se encuentra relación de la β -N-metilamino- l - alanina, actividad física (jugadores profesionales de fútbol en particular).	La ELA, es una enfermedad multifactorial con factores de riesgo ambientales y genéticos. La hipótesis establece que es el resultado de una mutación de un solo gen o de vías patológicas poligénicas con una influencia aún por determinar de factores ambientales. No se ha desarrollado una cura para la ELA, y solo están disponibles dos tratamientos modificadores de la enfermedad que retardan su progresión
Osarlsson B <i>et al.</i> ¹⁰	2018	Revisión de tema	Estados Unidos	El ELA se desarrolla con mayor frecuencia en la edad adulta, otros factores, como el tiempo y las exposiciones ambientales, deben sustentar o influir en la susceptibilidad a la enfermedad. Las relaciones entre el riesgo genético, los factores ambientales y el fenotipo de la enfermedad siguen siendo desconocidas. Una de las razones de esto es que los factores de riesgo ambientales para la ELA han resultado difíciles de identificar, en parte porque la exposición a dichos factores puede cambiar con el tiempo y es posible que no se registren con precisión. Sin embargo, hay ciertos factores de riesgo que sí se asocian, como tabaquismo, la propensión o actividad atlética, el servicio militar, traumatismo craneoencefálico, campos electromagnéticos, productos químicos agrícolas, y exposición al plomo.	La esclerosis lateral amiotrófica sigue siendo una enfermedad neurodegenerativa mortal que destruye el sistema motor primario y, a menudo, también afecta las regiones neuroanatómicas involucradas en la cognición y el comportamiento. Se comprende un poco más los mecanismos patológicos, se espera más información respecto a los factores ambientales que pueden desempeñar un papel importante.
Wang MD <i>et al.</i> ¹¹	2016	Revisión sistemática de la literatura	Canadá	Los factores de riesgo que pueden estar asociados con la ELA incluyen: 1. Mutaciones genéticas, incluida la expansión de repeticiones CAG intermedias en ATXN2; 2. Exposición previa a metales pesados como plomo y mercurio; 3. Exposición previa a productos químicos orgánicos, como pesticidas y disolventes; 4. Antecedentes de descarga eléctrica; 5 Antecedentes de trauma/lesión física (incluida la cabeza, trauma/lesión); 6. Fumar (un factor de riesgo débil para ALS en mujeres); y 7. Otros factores de riesgo, como participar en deportes profesionales, menor índice de masa corporal, menor nivel educativo u ocupaciones que requieren trabajo repetitivo/extenuante, servicio militar, exposición a beta-N-metilamino-l-alanina e infecciones virales. Los factores de riesgo que pueden estar asociados con la tasa de progresión de la ELA incluyen: 1. Estado nutricional, incluida la deficiencia de vitamina D; 2. Comorbilidades; 3. Etnicidad y factores genéticos; 4. Falta de atención de apoyo; y 5. Fumar.	No se ha identificado ningún factor de riesgo único que explique una proporción significativa del total de casos de ELA. Los factores de riesgo ambientales o genéticos identificados en el presente estudio, cada factor de riesgo se asoció con solo una pequeña proporción del total de casos de ELA. Se ha descubierto que los factores de riesgo modificables, como el estado nutricional y el nivel de IMC, modifican el tiempo de supervivencia de las personas con ELA. Aunque se han identificado una serie de factores de riesgo potenciales asociados con el inicio o la progresión de la ELA.
Peng B <i>et al.</i> ¹²	2020	Revisión sistemática de la literatura	Estados Unidos	Los hallazgos sobre la asociación entre el consumo de alcohol y la ELA son inconsistentes, un estudio poblacional sugiere que beber alcohol parece no tener influencia en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Debido a una incidencia media de 1 a 2 casos por cada 100.000 personas por año, y los estudios son muy limitados, por lo tanto, es difícil establecer un consenso. Meng <i>et al.</i> analizó datos de diferentes tipos de estudios epidemiológicos, incluido un estudio de cohortes y siete estudios de casos y controles. El metanálisis resultante sugirió que el riesgo de desarrollar ELA se redujo entre los consumidores de alcohol (OR = 0,57, IC del 95 %: 0,51-0,64), lo que indica que el consumo de alcohol tiene un efecto protector sobre el desarrollo de ELA. Sonia <i>et al.</i> presentó un estudio basado en la población sobre la asociación entre el tabaquismo, la ingesta de alcohol y la ELA. Tanto los ex bebedores como los bebedores actuales presentan menor riesgo de ELA, lo que indica que la ingesta de alcohol tiene una asociación inversa con el riesgo de ELA. Con pocas excepciones, fumar aumenta el riesgo de ELA.	El consumo excesivo de alcohol se ha asociado durante mucho tiempo con daño cerebral. La ingesta crónica de alcohol conduce a una elevada excitotoxicidad inducida por glutamato, estrés oxidativo y daño neuronal permanente asociado con la desnutrición. Los estudios implican que el consumo de alcohol tiene un efecto protector o que no hubo una fuerte asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ELA, lo que indica indirectamente que el consumo de alcohol no facilitó el desarrollo de la ELA.
Riancho J <i>et al.</i> ¹³	2020	Revisión sistemática de la literatura	España	Se cree que la mayoría de los pacientes son casos de ELA esporádicos, en los que los genes y las condiciones ambientales interactúan y conducen al inicio de la enfermedad. en sujetos predispuestos. Muchos factores ambientales se han asociado con la enfermedad de la motoneurona, incluida la exposición tóxica, la contaminación, las infecciones y otras afecciones internas, como los trastornos cardiovasculares, la inflamación o el cáncer. Estudios revisados relacionados con la exposición ocupacional a campos electromagnéticos y ELA sugirió que podría haber una relación potencial entre ellos. Sin embargo, también discutieron que estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que podrían estar sesgados por otras exposiciones relacionadas con el lugar de trabajo que podrían estar actuando como factores de confusión. Al parecer la tendencia es que afecta más a los hombres. Además, estudios sugieren que los campos electromagnéticos podrían aumentar los niveles de estrés oxidativo,	Durante los últimos años, las condiciones ambientales están cobrando cada vez más importancia en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas. Entre los factores ambientales, están los campos electromagnéticos, y es la causa potencial de la neurodegeneración. Hasta la fecha, no hay una clara y consistente evidencia que apoya una relación causal entre el campo electromagnético y ELA. La radiación electromagnética ha sido evaluada como una herramienta terapéutica. Futuras investigaciones epidemiológicas, clínicas y experimentales. Los estudios ayudarán a aclarar esta cuestión.

Tabla 1. Continuación.

Autores	Año	Tipo de artículo	País	Resultados	Conclusiones
Mckay KA <i>et al.</i> ¹⁴	2020	Revisión sistemática de la literatura	Suecia	La relación entre el servicio militar sugería un mayor riesgo, particularmente entre los veteranos de la Guerra del Golfo y la Segunda Guerra Mundial. La exposición a pesticidas (incluido el agente naranja), ciertas sustancias químicas (gases de escape, agentes de combustión), metales pesados y traumatismos craneales parecían aumentar el riesgo de ELA entre el personal militar.	Existe una posible asociación entre el servicio militar y el posterior desarrollo de ALS; sin embargo, la evidencia fue limitada. En general, los estudios se vieron obstaculizados por tamaños de muestra pequeños y un período de seguimiento inadecuado.
Newell ME <i>et al.</i> ¹⁵	2021	Revisión sistemática de la literatura	Estados Unidos	La etiología de la esclerosis lateral amiotrófica aún no está clara, sin embargo, se evaluaron los factores ambientales que se sospecha están asociados con la ELA, y los determinantes ambientales de la ELA en orden de importancia decreciente fueron β -N-metilamino-L-alanina (BMAA), formaldehído, selenio y metales pesados, incluidos manganeso, mercurio, zinc y cobre. Entre 1710 artículos identificados, 258 cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 173 respondieron al menos uno de los nueve criterios de Bradford Hill entre 83 factores ambientales de ELA identificados en la literatura.	Se identifica que es probable que los casos de ELA no se notifiquen significativamente a nivel mundial y existe una alta vulnerabilidad en regiones con grandes poblaciones que envejecen. Estudios recientes sugieren la necesidad de considerar posibles desencadenantes y mecanismos adicionales, incluidas las exposiciones a agentes microbianos y modificaciones epigenéticas
Farace C <i>et al.</i> ¹⁶	2020	Revisión sistemática de la literatura	Italia	Encontraron una serie de asociaciones multidisciplinarias entre ELA y Pb, y específicamente la importancia de la exposición ocupacional a Pb en el desarrollo y/o progresión de ALS. También informaron la posible participación del mecanismo molecular basado en la proteína de unión al ADN TAR (TDP-43) en la ELA mediada por Pb, aunque estos datos se basan en un solo estudio.	La investigación sobre el mecanismo molecular que subyace a estos efectos del Pb en la ELA apenas está comenzando. Es importante destacar que la posible pérdida de función mediada por Pb y la agregación de TDP-43 representan un nuevo eje entre el medio ambiente y el gen, en el que el Pb puede desempeñar un papel causal en el inicio y la progresión tanto de ELA como de ELAe. Sin embargo, se requieren más estudios para aclarar el papel mecánico del Pb en la ELA.
Riancho J <i>et al.</i> ¹⁷	2020	Revisión sistemática de la literatura	España	La ELA parece ser el resultado final de una combinación de mecanismos muy complejos. El inicio de la ELA puede estar determinado por el riesgo genético individual, por condiciones ambientales no genéticas y por un efecto potenciador del envejecimiento, que conduce a una degeneración selectiva, o al menos predominante, de las neuronas motoras. Una vez establecida, la activación de mecanismos de autoperpetuación conduce a la progresión de la enfermedad, que puede ser independiente de los desencadenantes iniciales.	La importancia del cáncer, enfermedades inmunitarias y trastornos metabólicos en la ELA ilustra que factores no genéticos modificables podrían modular el riesgo de ELA y, se espera que proporcione nuevos mecanismos patogénicos compartidos entre estas enfermedades que puedan resultar en nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de ELA
Riancho J <i>et al.</i> ¹⁸	2018	Revisión de tema	España	Cada sujeto tiene una carga genética determinada, algún grado de daño celular según el envejecimiento y una variedad de exposiciones a riesgos ambientales. El desarrollo de ALS ocurriría entonces cuando la suma de estos factores alcanzara un cierto umbral. Además del papel del medio ambiente en la génesis de la enfermedad, que tiene importancia en varios casos esporádicos	En conclusión, la ELA aparece como el resultado final de una compleja interacción entre genes, medio ambiente, envejecimiento y quizás otros factores no identificados. Durante los últimos años, no solo las condiciones ambientales externas sino también las internas han cobrado mayor relevancia en la génesis de la enfermedad y actualmente están brindando nuevas pistas patogénicas.
Goncharov PS <i>et al.</i> ¹⁹	2021	Revisión sistemática de la literatura	Rusia	Esta revisión demostró que las siguientes vitaminas son los protectores más importantes del desarrollo de la ELA: vitamina B12, vitamina E, vitamina C, vitamina B1, vitamina B9, vitamina D, vitamina B2, vitamina B6, vitamina A y vitamina B7. Además, esta revisión indica que el papel de los alimentos con un alto contenido de colesterol, ácidos grasos poliinsaturados, uratos y purinas juega un papel importante en el desarrollo de la ELA.	La inclusión de vitaminas y una dieta cetogénica en la terapia de ELA modificadora de la enfermedad puede reducir la tasa de progresión de la degeneración de las neuronas motoras y retardar la tasa de progresión de la enfermedad, pero el enfoque para la selección de nutrientes debe ser personalizado. Las funciones de las vitaminas C, D y B7 como protectores de la ELA necesitan más estudio.
Bradley WG <i>et al.</i> ²⁰	2017	Estudio casos y controles	Estados Unidos	La distribución no aleatoria de direcciones de pacientes con ELA sugiere que la exposición residencial a contaminantes ambientales puede desempeñar un papel importante en la etiología de la ELA.	Vivir cerca de cuerpos de agua con floraciones de cianobacterias aumenta el riesgo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Meng E <i>et al.</i> ²¹	2019	Revisión sistemática de la literatura y metanálisis	China	La proporción de exposición máxima/mínima al plomo arrojó una razón de probabilidad (OR) combinada de 1,46 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,16–1,83) con heterogeneidad moderada ($I^2 = 51,8\%$; $p = 0,019$). Los análisis de subgrupos y de sensibilidad mostraron resultados estables. Hubo evidencia de sesgo de publicación, pero el OR recalculado después de emplear el método de "rellenar y recortar" fue de 1,28 (IC del 95%: 1,02 a 1,63). Estos resultados indicaron que la exposición al plomo ambiental/ocupacional fue positivamente proporcional al riesgo de ELA.	La exposición al plomo ambiental u ocupacional aumenta el riesgo de desarrollar ELA

Tabla 1. Continuación.

Autores	Año	Tipo de artículo	País	Resultados	Conclusiones
Gunnarsson LG <i>et al.</i> ²²	2018	Revisión sistemática de la literatura	Suecia	Los riesgos relativos ponderados para las diversas exposiciones ocupacionales fueron respectivamente; 1,29 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,97-1,72; seis artículos) para trabajo físico intenso, 3,98 (IC del 95%: 2,04-7,77; tres artículos) para deportes profesionales, 1,45 (IC del 95%: 1,07-1,96; seis artículos) para metales, 1,19 (IC 95%: 1,07-1,33; 10 artículos) para productos químicos, 1,18 (IC 95%: 1,07-1,31; 16 artículos) para campos electromagnéticos o trabajo con electricidad, y 1,18 (IC 95%: 1,05 -1,34; cuatro artículos) por ejercer como enfermero o médico.	Sugieren asociaciones positivas entre ELA y las exposiciones ocupacionales a trabajo físico excesivo, pesticidas y posiblemente también a campos electromagnéticos y trabajos de atención médica, y los resultados no se explican por el sesgo de publicación. También se encontró una asociación positiva para los metales, pero los pocos estudios disponibles indican algún grado de sesgo de publicación, disminuyendo su validez.
Filippini T <i>et al.</i> ²³	2021	Revisión sistemática de la literatura	Italia	Se identificaron seis estudios elegibles, cuatro que utilizaron evaluación de la exposición basada en la distancia y uno basado en modelos, y uno con ambos métodos. Tanto las estimaciones de exposición basadas en la distancia como en particular las basadas en modelos parecían estar asociadas con una disminución del riesgo de ELA en los niveles más altos. El metanálisis de dosis-respuesta también mostró poca asociación entre distancia de líneas eléctricas y ELA, sin evidencia de ningún umbral.	Se determinó que hay poca asociación entre la exposición a campos electromagnéticos y el desarrollo de ELA, aunque la información disponible es muy limitada para realizar un análisis de la respuesta dosis dependiente.
Jalilian H <i>et al.</i> ²⁴	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Irán	Se encontró una asociación débil entre la exposición ocupacional a ELF-MF y el riesgo de ELA (estimación combinada de RR: 1,20; IC del 95 %: 1,05, 1,38) con heterogeneidad de moderada a alta ($I^2 = 66,3\%$) e indicación de sesgo de publicación (Prueba de PEGger=0,03). No se observó asociación entre la exposición ocupacional a descargas eléctricas y el riesgo de ELA (estimación Pooled: 0,97; IC95%: 0,80, 1,17) con alta heterogeneidad ($I^2=80,5\%$) y poca indicación de sesgo de publicación.	la exposición ocupacional a ELF-MF más no los electrochoques pueden ser un factor de riesgo para desarrollar ELA
Ramanathan RS <i>et al.</i> ²⁵	2018	Serie de casos y revisión de la literatura	Estados Unidos	La relación hombre:mujer fue de 1:2, la edad media al inicio de los síntomas fue de 58,6 años, siendo el paciente de mayor edad una mujer de 84 años al momento del inicio de los síntomas. La duración media del seguimiento fue de 51 meses. La duración media de los síntomas fue de 77,4 meses. Alrededor de ocho (53%) pacientes presentaron síntomas bulbares en forma de habla espástica y disfagia, afecto pseudobulbar, desarrollaron depresión y afectación de la vejiga. Siete (47%) pacientes presentaron espasticidad simétrica en las extremidades. Un tercio de los pacientes requirió baclofeno por espasticidad y un tercio requirió colocación de sonda de gastrostomía por disfagia. Ninguno de ellos tenía pruebas de neuroimagen o electrodiagnóstico anormales. Sólo un paciente tenía antecedentes de trauma. Aproximadamente la mitad eran de nivel socioeconómico más bajo y de clase media. Uno de los pacientes había consumido agua de pozo durante su juventud y tres vivían en el área rural.	No hay un consenso sobre la existencia de la ELP como una entidad particular y distinta, se cree que hay casos raros de enfermedades en moto neuronas con síntomas progresivos que nunca se convierten a ELA, se resaltan las características clínicas y demográficas de estos pacientes con una mayor tasa de supervivientes comparadas con aquellos con ELA
Koski L <i>et al.</i> ²⁶	2021	Revisión de tema	Suecia	En la ELA, se ha descrito la agregación de proteínas para las proteínas SOD1, C9orf72, FUS y TDP-43. Esta última es una proteína nuclear que normalmente se une a tanto el ADN como el ARN, lo que contribuye a la expresión génica y la regulación del ciclo de vida del ARNm. TDP-43 parece tener un papel específico en la patogénesis de la ELA, y citoplasma ubiquitinado e hiperfosforilado inclusiones de TDP-43 agregado están presentes en las células nerviosas en casi todos los casos esporádicos de ELA.	El desequilibrio de metales y/o la exposición ambiental a metales neurotóxicos pueden contribuir a la agregación dañina de la proteína TDP-43 como se observa en la esclerosis lateral amiotrófica.
Re DB <i>et al.</i> ²⁷	2021	Revisión de tema	Estados Unidos	Hay una escasez de estudios que investiguen los factores ambientales que contribuyen a la ELA en los veteranos y aún menos que evalúen su exposición mediante biomarcadores. En este documento, discutimos la patogenia de la ELA en relación con una serie de neurotóxicos persistentes (a menudo emitidos como mezclas) que incluyen: elementos químicos, nanopartículas y tóxicos lipofílicos como dioxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y bifenilos policlorados.	La identificación de exposiciones de alto riesgo dentro de las poblaciones vulnerables es clave para comprender la etiopatogenia de la ELA y se necesita actuar sobre factores de riesgo modificables para el personal militar que merece mayor protección en salud durante sus años de servicio a corto y largo plazo.
Hersi M <i>et al.</i> ²⁸	2017	Revisión sistemática de la literatura	Suecia	Las revisiones sistemáticas de ELA realizadas revelaron nuevos hallazgos sobre los determinantes de esta condición neurológica. un metanálisis de 13 estudios de casos y controles identificados como parte de esta revisión reveló un aumento significativo en los cocientes de probabilidades de 1,81 (IC del 95 %: 1,39-2,36) para ELA en relación con los factores de riesgo conocidos de exposición ocupacional y 2,13 (1,33-3,42) en relación con la ocupación, exposición a metales pesados (4 estudios). En otro análisis basado en los resultados de la revisión sistemática de ELA, Wang <i>et al.</i> (2014b) encontraron que una repetición intermedia (30-33) de CAG intermedio en el gen ATXN2 se asoció con un aumento riesgo de ELA, con un odds ratio de 4,44 (IC 95%: 2,91-6,76), esta asociación no fue evidente en pacientes asiáticos con ELA.	Estos resultados ilustran la utilidad de la revisión sistemática y metanálisis para sintetizar la evidencia sobre los factores de riesgo asociados con el inicio y la progresión de la enfermedad neurológica. Los artículos subsiguientes en este volumen informan sobre los hallazgos detallados para las 14 condiciones neurológicas incluidas en este proyecto.

dencia la relación entre la enfermedad neurodegenerativa esclerosis lateral amiotrófica y la alteración genética desencadenada por factores exógenos. Para los 20 artículos que se revisaron, se tuvieron en cuenta una serie de categorías como: el año de publicación, la revista, el objetivo del estudio, la población de estudio, el tipo de estudio, el país y los factores exógenos desencadenantes en las alteraciones genéticas.

El análisis bibliométrico de los 20 artículos que se tuvieron en cuenta en esta revisión permitió identificar que se publicaron en los últimos cinco años. Según el tipo de estudio, se evidenció que 5 son revisiones de tema, 12 revisiones sistemáticas de la literatura, un estudio de casos y controles, dos revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis y una serie de casos con revisión sistemática de la literatura. Según los países de publicación, se obtuvo que seis son de Estados Unidos, cuatro de Suecia, uno de Polonia, uno de Irán, uno de Canadá, dos de Italia, tres de España, uno de China y uno de Rusia.

Por lo tanto, tomando en consideración las categorías revisadas, se concluye que todos los artículos responden de manera clara a la pregunta de investigación planteada, donde existe relación entre la enfermedad neurodegenerativa esclerosis lateral amiotrófica y una alteración genética desencadenada por factores exógenos. Los estudios incluidos se encuentran en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

En esta revisión de literatura se analizarán publicaciones de los últimos 5 años acerca de la relación entre la enfermedad neurodegenerativa esclerosis lateral amiotrófica y una alteración genética desencadenada por factores exógenos. La discusión se realizó de acuerdo con los factores de riesgo más estudiados y con mayor relevancia, teniendo un efecto sobre el inicio o el progreso de la enfermedad ELA.

Los factores de riesgo que se han estudiado, los cuales pueden estar asociados a la enfermedad ELA, son mutaciones genéticas, donde se incluye la expansión de repeticiones CAG intermedias en ATXN2, la exposición previa a metales pesados como plomo y mercurio, entre otros metales; exposición a químicos orgánicos como los pesticidas y disolventes; antecedentes de descarga eléctrica; trauma en la cabeza; fumar es otro factor de riesgo; menor índice de masa corporal relacionado con el estado nutricional; y el servicio militar.¹¹

En la actualidad, según muchos estudios observacionales, se considera que los factores de riesgo ambientales y los factores genéticos tienen la misma importancia en el inicio de la ELA; sin embargo, no hay suficientes estudios, dado que ningún factor de riesgo ha sido asociado directamente como causante de la aparición de ELA.^{11,20}

Se evaluó la relación entre la exposición a productos químicos y la ELA, donde no se encontró ninguna asociación clara; tampoco se encontró relación entre la ocupación y la ELA, al igual que fumar, el cual no era un factor de riesgo importante para la enfermedad. No obstante, en dos revisiones sistemáticas y metaanálisis se encontró que la exposición previa a pesticidas sí tiene una relación significativa con un mayor riesgo de desarrollar ELA.¹¹

Exposición a metales pesados

Las personas que tienen o tuvieron un historial ocupacional de exposición a metales pesados, como plomo, mercurio, selenio, magnesio, aluminio, manganeso y cadmio, pueden tener una relación como detonante en el desarrollo de la enfermedad ELA debido a su toxicidad para las neuronas y su acumulación en tejidos neurales, según estudios. El metal pesado más conocido es el plomo; se encontró que sí tenía un mayor riesgo de desarrollar ELA, aumenta el riesgo.²⁰⁻²² Según siete estudios de casos y controles se evidenció que la razón de probabilidades de tener antecedentes de exposición al plomo aumentó para los pacientes con ELA.^{11,15} En otra publicación se describe que aquellas provincias con mayor nivel de plomo en el aire tenían hasta un 25% más de muertes por ELA,¹⁸ aunque otro estudio refirió que los resultados eran inconsistentes.⁹ El plomo interfiere con muchas moléculas y procesos a través de su actividad de unión múltiple, incluso en dosis bajas, dañando el hueso, el músculo cardíaco y esquelético, glándulas, el hígado, los riñones, el sistema inmunitario y el sistema nervioso.¹⁶ El segundo metal pesado sería el mercurio, donde este podría estar asociado a síntomas similares a los de la ELA, o incluso presentar la enfermedad, aunque no se ha estudiado extensamente.¹¹

La modulación de la función normal del gen SOD1 se ha visto afectada porque hay una asociación entre ELA y las mutaciones en el gen SOD1 por metales pesados, donde se sintetiza la enzima cobre/zinc superóxido dismutasa. La mutación hace que se acumulen agregados de esta enzima en las mitocondrias, interrumpe su función y desencadena la acumulación de especies reactivas de oxígeno, conduciendo a daño mitocondrial y muerte neuronal. El gen SOD1 está ubicado en el cromosoma 21q22.11 y codifica la proteína monomérica SOD1, que elimina los radicales libres, transformando los radicales libres de superóxido en oxígeno molecular. SOD1 es una enzima citosólica, pero también está presente en los lisosomas, el núcleo y las mitocondrias.^{9,10}

Según Cristiano Farace et al,¹⁶ no existe un consenso establecido sobre la relación de la enfermedad y el plomo en la comunidad científica porque es muy difícil demostrar lo que hace directamente el Pb, debido a que las pruebas en humanos requieren permiso ético. El alto contenido de Pb en matriz biológica de los pacientes con ELA podría ser una causa de la enfermedad, pero también una consecuencia, y una asociación no necesariamente indica

causalidad. Sin embargo, los mismos autores informaron que la mayoría de los casos de ELA ocurrieron en una zona donde los vientos arrastran los gases volcánicos, apoyando la idea de que el Pb en el aire debe ser considerado una fuente de acumulación de Pb en humanos y un riesgo alto de desarrollar ELA. Además, sugieren que para desarrollar ELA, los individuos con exposición ocupacional a Pb deben estar genéticamente predispuestos.¹⁶ De acuerdo con una revisión de un metaanálisis, hubo evidencia de una asociación entre la ELA y la exposición al plomo; se encontró que el riesgo de ELA aumentó 2,7 veces en los pacientes que informaron trabajos o pasatiempos que tenían exposición al plomo.²⁰

En el caso del metal selenio, se puede decir que tiene efectos neurotóxicos; se relaciona con el estrés oxidativo, disminución de la señalización colinérgica y aumento de la acumulación de proteína SOD1 mitocondrial. Estuvo implicado en la ELA después de dos estudios epidemiológicos que informaron un mayor riesgo de ELA en dos regiones; en uno se incluían más de 5000 personas en un pueblo italiano por un período de 11 años, llegando a la conclusión de que quienes bebieron agua del grifo con alto contenido de selenio tenían casi siete veces mayor riesgo de ELA que aquellos que no bebieron agua del grifo.¹⁸

Químicos

Se evidencia que la exposición previa a químicos, como los pesticidas (insecticidas, fungicidas, herbicidas), puede tener una asociación con la ELA. Un metaanálisis mostró que los químicos estaban asociados; en personas con antecedentes de exposición a pesticidas, incluidos los productos químicos agrícolas, se incrementó en aproximadamente un 50%. Los niveles en sangre de los pesticidas aumentaron significativamente en ELA en comparación con los que no.^{11,18,22} Estudios en Estados Unidos, en áreas con mayor frecuencia de ELA, muestran una relación entre la proximidad a cuerpos de agua y fuentes de sustancias tóxicas ambientales, como vertederos, sitios industriales abandonados e incineradores municipales, por todos los químicos que se pueden identificar.²⁰

En un análisis de una cohorte que tiene alrededor de un millón de participantes, se muestra que hay un mayor riesgo relativo de ELA entre adultos que informaron que alguna vez habían estado expuestos ocupacionalmente al formaldehído. Se identificó una relación dosis-respuesta entre los años de exposición al formaldehído y la mortalidad por ELA. El mismo equipo de investigación informó que en una cohorte de casi 800.000 hombres, aquellos que habían tenido trabajos con una alta probabilidad de exposición al formaldehído tuvieron casi tres veces mayor mortalidad por ELA que aquellos sin dicha exposición; sin embargo, la asociación de la exposición al formaldehído con la mortalidad por ELA no fue significativa.¹¹ Esto se debe a que los pesticidas inducen estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, almacenamiento de α -sinucleína y pérdida neuronal, además de mutaciones en una

enzima conocida como PON1, la cual desintoxica los pesticidas organofosforados (hidroliza pesticidas). Entonces, si hay mutaciones en esta enzima, se reduce la hidrólisis de pesticidas y se promueve el proceso de estrés oxidativo;⁹ por eso, se ha asociado en algunas publicaciones con la aparición de ELA, aunque estadísticamente el riesgo es leve, pero no se debe descartar porque no todas las variantes del gen han sido investigadas, debido al tamaño de las muestras en cada estudio, que pudo ser pequeño para demostrar la asociación.

Además, existe un riesgo de 1,8 veces con la exposición a solventes y es consistente con el aumento del riesgo de ELA identificado por la exposición a solventes de limpieza o desengrasantes en el estado de Washington, que se autorreportaron y con el inferido de la exposición basado en la ocupación.²⁰

Trauma/lesión craneoencefálica

Según un metaanálisis de 15 estudios de casos y controles, se evidencia una asociación entre ELA y trauma previo. Para hablar de antecedente de trauma, se define como un trauma que ocurrió al menos cinco años antes de obtener el diagnóstico de ELA. Los análisis de subgrupos adicionales revelaron que tanto el traumatismo craneoencefálico previo como las fracturas óseas se asociaron con mayor riesgo de ELA. Esta relación está documentada y respaldada por resultados que muestran la relación, según un gran estudio de casos y controles basado en la población y lesión cerebrovascular en un estudio de cohorte.¹¹

Es importante determinar cómo un trauma craneoencefálico podría iniciar un proceso de enfermedad de rápida progresión desde el sitio del trauma hacia otras partes del cuerpo. Se ha documentado en un metaanálisis que el daño se puede extender a la corteza motora opuesta, el tronco encefálico y la columna vertebral, aunque en otros artículos se argumenta que el trauma puede ser la consecuencia y no la causa de ELA.^{11,18}

Disminución en la masa corporal

Los estudios de cohortes revelaron que el IMC al inicio estaba inversamente asociado con el riesgo de ELA, ya que por cada aumento de cinco unidades en el IMC dentro del rango de peso corporal con sobrepeso y obesidad (30 y 35), el riesgo fue de un 21% menor para ELA. Los pacientes con un IMC entre 30 y 35 tenían un mejor resultado de supervivencia que aquellos con un IMC superior a 35 o inferior a 30.^{9,17} Podemos incluir seis estudios de casos y controles donde la relación de actividad física, como deportes, no estaba asociada a mayor riesgo de desarrollar ELA; sin embargo, practicar un deporte a nivel profesional sí puede estar asociado. Muchos estudios no separaban la categoría de hacer deporte y realizar deporte de manera profesional, y esto hacía que los resultados no fueran significativos. Existe una

correlación porque los atletas profesionales tienen más riesgo también de sufrir una lesión/trauma y están más expuestos a los pesticidas. Esta relación se estudió desde la aparición de varios casos de ELA en deportistas profesionales, como jugadores de fútbol italianos.^{11,18} El riesgo de ELA en atletas profesionales fue cuatro veces mayor que el de la población de referencia, mientras que la alta carga de trabajo en otras ocupaciones solo implicaba un aumento del riesgo del 30% en promedio.²²

La tasa de reducción del IMC se ha asociado inversamente con el tiempo de supervivencia entre pacientes con ELA.⁹ La mediana de la tasa de reducción del IMC fue de 2,5 unidades de IMC por año y se correlacionó significativamente con la duración de la supervivencia; hubo un aumento del 30% en el riesgo de muerte por una disminución del 5% del peso habitual en el momento del diagnóstico. Además, la desnutrición durante el curso de la enfermedad se ha relacionado con una supervivencia más corta y una reducción de la grasa asociada con mejores resultados; los niveles de triglicéridos se asocian significativamente con una supervivencia más prolongada en pacientes con ELA.¹¹

Los resultados de un estudio de casos y controles que incluyó a más de 150 pacientes para evaluar los hábitos dietéticos en Japón evidenciaron que una ingesta elevada de carbohidratos junto con una ingesta baja de grasas y ácidos grasos se asoció significativamente con un mayor riesgo de ELA.¹⁷⁻¹⁹ Adicionalmente, se estudiaron las vitaminas, evidenciando que algunas vitaminas son protectoras significativas en el desarrollo de ELA. En orden de la vitamina con mayor protección a la menor acción de protección: vitamina B12, vitamina E, vitamina C, vitamina B1, vitamina B9, vitamina D, vitamina B2, vitamina B6, vitamina A, vitamina B7. Otros datos de otro estudio mostraron las vitaminas que reducen el riesgo de ELA, en orden de la más importante a la menos: vitamina A, vitamina B12, vitamina E, vitamina B1, vitamina D, vitamina C, vitamina B9, vitamina B2.¹⁹

Tabaquismo

Al comienzo, en los primeros estudios, los resultados de un metaanálisis de 20 estudios de casos y controles no apoyan una asociación estadísticamente significativa entre fumar y un mayor riesgo de ELA, aunque si se fuma en exceso puede haber un riesgo relativo de desarrollar ELA en las mujeres e incluso agilizar el inicio de la enfermedad; esto se basó en tres estudios de cohortes.¹⁸ Sin embargo, la mayoría de los estudios de Europa y los Estados Unidos mostraron que fumar era un factor de riesgo para ELA. Se identificó una asociación estadísticamente significativa entre haber fumado alguna vez y el riesgo de ELA en mujeres, pero no en hombres, mediante metaanálisis. El riesgo de ELA en los fumadores actuales fue aproximadamente 1,3 veces mayor que el de los no fumadores, debido a que causa un deterioro en el retículo endoplásmico y la mitocondria por los productos de oxidación.¹¹

Se demostró que fumar no es un factor fuerte para la ELA, pero fumar se ha asociado a otras enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, por lo cual se tiene que detener el consumo.¹¹

Servicio militar

El servicio militar, en comparación con los que no participaron en alguna guerra, incrementó significativamente el riesgo de ELA; para los participantes, el riesgo aumentó con el número de guerras. Por eso, las personas que sirvieron durante la Segunda Guerra Mundial, la Guerra del Golfo, las guerras de Corea y Vietnam pueden tener un mayor riesgo de ELA. El riesgo de ELA encontrado en una cohorte danesa fue más alto en la década inmediatamente posterior al final del servicio militar; esto se puede pensar por los productos químicos que se utilizaron en la batalla, en los campos.^{11,14,22} El servicio militar es un factor de riesgo por la exposición a compuestos orgánicos de fósforo que están presentes en los explosivos y productos químicos, además de que pueden haber traumas/lesiones y están expuestos al tabaquismo y al esfuerzo físico intenso. Después de la Guerra del Golfo, entre 1991 y 1994, se observaron cuatro casos de ELA, y entre 1995 y 1998 hubo 13 casos confirmados; sin embargo, el mayor riesgo lo presentaron los que estuvieron en la Segunda Guerra Mundial, pero no se identifica el factor específico de este período que aumentó el riesgo de ELA.¹⁴

Alcohol

El consumo excesivo de alcohol se asocia con daño cerebral. El consumo crónico de alcohol conduce a una elevada excitotoxicidad inducida por glutamato, estrés oxidativo y daño neuronal permanente, y el estrés oxidativo causa degeneración de las neuronas motoras y disfunción de los astrocitos.¹² Según un estudio observacional se encontró que el consumo de alcohol estaba asociado a un riesgo reducido de ELA; un metaanálisis no encontró una relación significativa, pero no indica que el alcohol tenga un efecto protector, adicionando que en el análisis post mortem de tejidos neuronales de pacientes con ELA se muestra daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN.^{11,12} Debido a una incidencia media de uno a dos casos de ELA por cada 100.000 personas por año, los estudios de cohortes y de casos y controles son muy limitados. Tanto los exbebedores como los bebedores actuales están asociados con un menor riesgo de ELA, lo que indica que la ingesta de alcohol tiene una asociación inversa con el riesgo de ELA.¹²

Campos electromagnéticos

Los primeros estudios evidenciaron que la exposición ocupacional a campos electromagnéticos está asociada al desarrollo de ELA. Los electricistas, reparadores de equipos eléctricos, operadores

de centrales eléctricas, reparadores de teléfonos y conductores de trenes están expuestos a frecuencias que van entre 3 Hz y 3000 Hz.^{9,13} Teniendo como base un metaanálisis, se obtuvo un resultado significativamente elevado; podría confundirse el estar expuesto por la ocupación a un campo electromagnético de baja frecuencia, en comparación con tener un antecedente de descarga eléctrica, porque muchos casos de ELA han sido diagnosticados después de recibir una descarga eléctrica, por lo cual los informes de casos tienen mayor evidencia de asociación entre ELA y descargas eléctricas. Por ende, según una revisión, la relación entre campo magnético y ELA es débil, mientras que la relación de una ocupación eléctrica con ELA sí muestra una mayor relación.^{11,13}

En 2012 se realizó un metaanálisis que incluía 19 estudios, y se llegó a la conclusión de que la exposición a campos electromagnéticos de frecuencias extremadamente bajas aumentó ligeramente el riesgo de ELA, con un riesgo relativo de 1,29, porque inducía un aumento del estrés oxidativo, daño en el ADN y activación de vías apoptóticas; no obstante, se han realizado 30 estudios acerca de lesiones eléctricas y no se ha demostrado relación causal entre este tipo de lesión y la ELA.¹⁸

CONCLUSIONES

La esclerosis lateral amiotrófica es una condición neurodegenerativa que afecta el sistema nervioso motor voluntario; afecta las neuronas motoras superiores e inferiores. Dentro de los signos se encuentran debilidad atrofica progresiva y espasticidad. A lo largo de los años se ha intentado identificar las causas, consiguiendo así reconocer algunos factores genéticos y factores ambientales que pueden estar asociados al desarrollo de la ELA.

Se conoce que solo el 10% de todos los casos de ELA son familiares y el 90% son esporádicos; por lo tanto, los factores ambientales desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad, podrían ser un determinante comportándose como modificadores genéticos en la ELA.¹⁷

Se han considerado múltiples factores de riesgo exógenos, los cuales pueden estar relacionados con el desarrollo e inicio de la ELA; sin embargo, los estudios obtenidos en la búsqueda no muestran suficiente evidencia para respaldar los datos. Esto se debe a los pocos estudios, ya que no se ha investigado de manera correcta, con el periodo de tiempo adecuado, además de que hay muchos factores que están involucrados y no se pueden controlar.

Por lo tanto, se concluye que, aunque hay ciertos factores de riesgo que han demostrado influenciar positivamente el desarrollo de la enfermedad, ninguno afecta de manera directa siendo el único factor predominante, además de que son difíciles de identificar, porque la exposición a los factores puede cambiar con el tiempo y es posible que no se registre con precisión.¹⁰

La exposición a metales pesados como el plomo y el mercurio, así como a pesticidas y solventes, modifica y oxida las proteínas; estas se pliegan incorrectamente y se agregan en diversas condiciones de estrés celular, pudiéndose plegar incorrectamente intracelular e intercelularmente (SOD1, TDP43). El tabaquismo también puede modificar postraduccionalmente las proteínas, como la lisina, la arginina y el triptófano. Las descargas eléctricas podrían desnaturalizar por calor las proteínas y hacer que se plieguen mal, y esto se puede propagar a regiones no lesionadas. En la actividad física realizada profesionalmente puede cambiar la conformación de la proteína a través de la modificación oxidativa de los radicales libres en la enzima SOD1.¹¹

RECOMENDACIONES

Al concluir que sí existen factores exógenos influyentes en el desarrollo de la ELA, y teniendo en cuenta la limitación de la revisión expuesta anteriormente, se recomienda a los futuros investigadores buscar la caracterización de la influencia en las alteraciones genéticas que estos factores puedan tener sobre la expresión génica de la ELA, con un estudio de casos de ELA familiar, donde se logre aislar factores desencadenantes en personas con predisposición genética.

REFERENCIAS

1. Vázquez-Costa JF, Martínez-Molina M, Fernández-Polo M, Fornés-Ferrer V, Frasset-Carrera M, Sevilla-Mantecón T. Análisis del trayecto y retraso diagnóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en la Comunidad Valenciana. *Neurología*. 2021; 36(7): 504-513. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.03.026
2. Zapata-Zapata CH, Franco-Dáger E, Solano-Atehortúa JM, Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*. 2016; 29(2):194-205. Doi: 10.17533/udea.iatreia.v29n2a08
3. Zou Z, Zhou Z, Che C, Liu C-Y, He R-L, Huang H-P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(7):540-549. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315018
4. Cervantes-Aragón I, Ramírez-García S, Baltazar-Rodríguez L, García-Cruz D, Castañeda-Cisneros G. Aproximación genética en la esclerosis lateral amiotrófica. *Gaceta médica de México*. 2019; 155(5): 513-521.
5. Correa J, María J, Marcos J. Asociación de la mutación C9orf72 y el fenotipo de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en Antioquia, Colombia. *Redices*. 2017.
6. Cervantes-Aragón I, Ramírez-García SA, Baltazar-Rodríguez LM, García-Cruz D, Castañeda-Cisneros G. Aproximación genética en la esclerosis lateral amiotrófica. *Gaceta medica de Mexico*. 2019; 155(5):513-521.
7. Syriani E, Morales M, Gamez J. The p.E22G mutation in the Cu/Zn superoxide-dismutase gene predicts a long survival time: clinical and genetic characterization of a seven-generation ALS1 Spanish

- pedigree. *Journal of neurological sciences*. 2009; 285(1-2): 46–53.
8. Forero-Botero C. Perfil clínico y neuropsicológico en una muestra de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ela) en Bogotá, Colombia. Universidad Nacional; 2013. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/21080/05598434.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Nowicka N, Juranek J, Juranek JK, Wojtkiewicz J. Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(11): 2616. DOI: 10.3390/ijms20112616.
10. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018; 93(11):1617–1628. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.007
11. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*. 2017; 61:101-130. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.015
12. Peng B, Yang Q, Joshi R, Liu Y, Akbar M, Song BJ, Zhou S, Wang X. Role of Alcohol Drinking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International journal of molecular sciences [Internet]*. 2020; 21(7):2316. DOI: 10.3390/ijms21072316
13. Riancho J, Sánchez-de la Torre JR, Paz-Fajardo L, Limia C, Santurtun A, Cifra M, Kourtidis K, Fdez-Arroyabe P. The role of magnetic fields in neurodegenerative diseases. *International Journal of Biometeorol*. 2021; 65(1):107-117. DOI: 10.1007/s00484-020-01896-y
14. McKay KA, Smith KA, Smertinaite L, Fang F, Ingre C, Taube F. Military service and related risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurológica Scandinavica*. 2020; 143(1):39-50. DOI: 10.1111/ane.13345
15. Newell ME, Adhikari S, Halden RU. Systematic and state-of the science review of the role of environmental factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Lou Gehrig's Disease. *The Science of the total environment*. 2022; 817:152504. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152504
16. Farance C, Fenu G, Lintas S, Oggiano R, Pisano A, Sabalic A, Solinas G, Bocca B, Forte F, Madeddu R. Amyotrophic lateral sclerosis and lead: A systematic update. *Neurotoxicology*. 2020; 81:80-88. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.09.003.
17. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Andreu MD, Paz-Fajardo L, Arozamena S, Gil-Bea FJ, López-de Munain A. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cancer, autoimmunity and metabolic disorders: An unsolved tantalizing challenge. *Br J Pharmacol*. 2021; 178(6):1269-1278. DOI: 10.1111/bph.15151
18. Riancho J, Bosque-Varela P, Perez-Pereda S, Povedano M, López de Munain A, Santurtun A. The increasing importance of environmental conditions in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Biometeorol*. 2018; 62(8):1361-1374. DOI: 10.1007/s00484-018-1550-2
19. Goncharova P, Davydova T, Popova T, Novitsky M, Petrova M, Gavriluk O, Al-Zamil M, Zhukova N, Nasyrova R, Shnayder N. Nutrient Effects on Motor Neurons and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients*. 2021; 13(11):3804. DOI: 10.3390/nu13113804
20. Bradley WG, Miller RX, Levine TD, Stommel EW, Cox PA. Studies of Environmental Risk Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and a Phase I Clinical Trial of L-Serine. *Neurotox Res*. 2018; 33(1):192-198. DOI: 10.1007/s12640-017-9741-x
21. Meng E, Mao Y, Yao Q, Han X, Li X, Zhang K, Jin W. Population-based study of environmental/occupational lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2020; 41(1):35-40. DOI: 10.1007/s10072-019-04067-z.
22. Gunnarsson LG, Bodin L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Occupational Exposures: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct 26;15(11):2371. doi: 10.3390/ijerph15112371.
23. Filippini T, Hatch EE, Vinceti M. Residential exposure to electromagnetic fields and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11:11939. DOI: 10.1038/s41598-021-91349-2
24. Jalilian H, Najafi K, Khosravi Y, Rösli M. Amyotrophic lateral sclerosis, occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and electric shocks: a systematic review and meta-analysis. *Rev Environ Health*. 2020; 36(1):129-142. DOI: 10.1515/reveh-2020-0041.
25. Ramanathan RS, Rana S. Demographics and clinical characteristics of primary lateral sclerosis: case series and a review of literature. *Neurodegener Dis Manag*. 2018; 8(1):17-23. DOI: 10.2217/nmt-2017-0051.
26. Koski L, Ronnevi C, Berntsson E, Wärmländer S, Roos PM. Metals in ALS TDP-43 Pathology. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(22):12193. DOI: 10.3390/ijms222212193
27. Re DB, Yan B, Calderón-Garcidueñas L, Andrew AS, Tischbein M, Stommel EW. A perspective on persistent toxicants in veterans and amyotrophic lateral sclerosis: identifying exposures determining higher ALS risk. *J Neurol*. 2022; 269(5):2359-2377. DOI: 10.1007/s00415-021-10928-5
28. Hersi M, Quach P, Wang MD, Gomes J, Gaskin J, Krewski D. Systematic reviews of factors associated with the onset and progression of neurological conditions in humans: A methodological overview. *Neurotoxicology*. 2017; 61:12-18. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.017