

Factores ambientales que causan o contribuyen al desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Revisión sistemática.

Environmental factors that cause or contribute to the development of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Systematic review

Melanie Larissa Cáceres Anda ^{1*} & Karol Dayalith Chávez Morales ²

1.* Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Email: melanie.caceres@cu.ucsg.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-5818>

2. Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Email: karol.chavez01@cu.ucsg.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6173-1750>

Destinatario: melanie.caceres@cu.ucsg.edu.ec

Recibido: 12/octubre/2022

Aceptado: 13/Noviembre/2022

Publicado: 30/Diciembre/2022

Como citar: Cáceres Anda, M. L., & Chávez Morales, K. D. (2022). Factores ambientales que causan o contribuyen al desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Revisión sistemática. Revista E-IDEA 4.0 Revista Multidisciplinar, 4 (13), 46-56. <https://doi.org/10.53734/mj.vol4.id249>

Resumen: Se describen los factores ambientales que se sospecha que están asociados con la ELA por su vínculo potencial con la causalidad de la enfermedad. Se realizó una revisión sistemática de la literatura de publicaciones científicas que determinaron como factores ambientales de la ELA Beta-metilamino-l-alanina (BMAA), Fumar, Toxinas: metales, disolventes, radiaciones y campos electromagnéticos, Guerra, Ejercicio, pesticidas, virus; siendo prioridad la (BMAA), formaldehído, selenio y metales pesados, incluidos manganeso, mercurio, zinc y cobre. La mayoría de los estudios implican a BMAA, formaldehído, manganeso, mercurio y zinc como factores ambientales con fuertes asociaciones de ELA. 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 sobre otras enfermedades con determinantes ambientales sugieren la necesidad de considerar posibles desencadenantes y mecanismos adicionales, incluidas las exposiciones a agentes microbianos y modificaciones epigenéticas.

Palabras Clave: Esclerosis lateral amiotrófica, factores ambientales, asociación.

Abstract: Environmental factors suspected of being associated with ALS are described for their potential link to disease causation. A systematic review of the literature of scientific publications was carried out that determined as environmental factors of ALS Beta-methylamino-L-alanine (BMAA), Smoking, Toxins: metals, solvents, radiation and electromagnetic fields, War, Exercise, pesticides, viruses. beta-methylamino-L-alanine (BMAA), formaldehyde, selenium and heavy metals including manganese, mercury, zinc and copper being a priority. Most studies implicate BMAA, formaldehyde, manganese, mercury, and zinc as environmental factors with strong ALS associations. ALS cases are likely to be significantly underreported globally, and there is high vulnerability in regions with large aging populations. Recent studies on other diseases with environmental determinants suggest the need to consider additional possible triggers and mechanisms, including exposures to microbial agents and epigenetic modifications.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, environmental factors, association.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también llamada enfermedad de Lou Gehrig en honor al famoso jugador de béisbol de los Yankees de Nueva York que sucumbió a la enfermedad, es una enfermedad neurodegenerativa fatal, progresiva y rápida que causa la pérdida de las neuronas motoras superiores e inferiores Higgins et al. (2019). Las neuronas motoras van desde el cerebro hasta la médula espinal y desde la médula espinal hasta los músculos de todo el cuerpo. La degeneración progresiva de las neuronas motoras en la ELA eventualmente conduce a su desaparición. Cuando las neuronas motoras mueren, se pierde la capacidad del cerebro para iniciar y controlar el movimiento muscular. Cuando la acción de los músculos voluntarios se ve afectada progresivamente, las personas pueden perder la capacidad de hablar, comer, moverse y respirar.

En 1824, Charles Bell escribió el primer reporte de ELA, y tras los aportes de Augustus Waller y Cruveilhier, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot describió en literatura científica la correlación clínica con la neuropatología distintiva de esta enfermedad en 1869 (Rodríguez, 2022). Si bien la ELA puede afectar a cualquier persona, en cualquier lugar y en cualquier momento, existen dos formas diferentes de categorizar los casos: en alrededor del 90 % de todos los casos, no hay antecedentes familiares conocidos de la enfermedad ni la presencia de una mutación genética relacionada con la ELA (Dhawal et al., 2022). Para el 5-10% de todos los casos, hay antecedentes familiares conocidos de la enfermedad. Esto a menudo se denomina ELA familiar (Tenorio, 2021).

En los últimos años se ha producido una gran cantidad de nuevos conocimientos científicos sobre la fisiología de la ELA. Actualmente hay cuatro medicamentos aprobados por la FDA de EE. UU. para tratar la ELA: Riluzole (Delgado, 2022), Nuedexta, Radicava (Gil, 2019) y Tigtulik. Los estudios para desarrollar más tratamientos y una cura para la ELA, muchos de ellos financiados por la Asociación ALS (ALS, 2022), están en curso en todo el mundo. Los científicos han logrado avances significativos en la comprensión de cómo funciona la enfermedad, la identificación de indicadores biológicos que pueden ayudar a diagnosticar y tratar la enfermedad y el aprendizaje de formas de prevenir casos de ELA.

Los indicadores biológicos o biomarcadores son, por definición, cualquier sustancia medible que cambia en cantidad o que aparece o desaparece con un cambio en el estado del cuerpo. Ejemplos de estos tipos de biomarcadores son los cambios químicos en la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR) que baña el cerebro y la médula espinal (Núñez, 2019). Además, las estructuras del cuerpo que cambian con el estado de las enfermedades podrían servir como biomarcadores. Los biomarcadores que sirven como herramienta de diagnóstico deben ser específicos para la ELA, mientras que los biomarcadores que informan sobre la progresión de la enfermedad deben ser lo suficientemente sensibles para demostrar cambios durante el proceso de

la enfermedad y son herramientas valiosas para evaluar si un medicamento está afectando el proceso de la enfermedad de interés (Caplliure et al., 2018).

No obstante, recientes investigaciones sobre ELA están buscando aspectos del estilo de vida que puedan interactuar con los genes para causar o contribuir a la ELA. Identificar y confirmar que los factores ambientales están relacionados con la ELA es un gran desafío, ya que la población general está expuesta a factores similares y es difícil determinar por qué una persona es susceptible a la ELA y otra no (Castro-Rodríguez et al., 2021).

En la década de los 50, se informó sobre varios grupos aparentes de ELA, el más notable fue Guam en un momento en que se observó más casos de los esperados en la población (Gnavi, 2020). Ya no hay una mayor incidencia de ELA en Guam y la causa del aumento, ya sea genética o ambiental, todavía se está investigando y se han publicado muchas teorías a lo largo de los años (Aktekin y Uysal, 2020). Lo más probable es que los factores ambientales no sean suficientes para causar la enfermedad, sino que trabajen en conjunto con la susceptibilidad genética (Gil, 2019). De manera similar, la noción de que la ELA podría estar relacionada con una infección viral es un concepto que reaparece periódicamente (Klein et al., 2019). La exposición a toxinas o la influencia de un esfuerzo intenso son factores de riesgo potenciales que se cree que explican la aparición de un aumento del doble de ELA en el ejército y se atribuyen a muchos deportistas que desarrollan ELA (McKay et al., 2021), aunque estos hallazgos no son concluyentes.

Actualmente, se prevé que la tasa de incidencia de la ELA sea de 1,8 a 2,0 por cada 100.000 personas, lo que equivale a entre 5760 y 6400 diagnósticos nuevos por año. Es importante señalar que el número de casos nuevos de ELA varía con la edad, que aumenta hasta alrededor de los 80 años; sin embargo, la ELA a veces ocurre en personas más jóvenes de entre 20 y 30 años. Muchos de estos casos están asociados, además de causas genéticas a los factores ambientales que siguen siendo una causa potencial de la ELA. En este artículo se proporcionan más detalles sobre los factores de riesgo potenciales de ELA.

METODOLOGÍA

Investigación orientada a describir los factores ambientales asociados a la Esclerosis Lateral Amiotrófica mediante revisión sistemática documental-bibliográfica de artículos científicos y casos clínicos de ELA en revistas y fuentes especializadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Muchos factores ambientales son sospechosos en la ELA. Entre los factores ambientales destacan: Beta-metilamino-L-alanina (BMAA), Fumar, Toxinas: metales, disolventes, radiaciones y campos electromagnéticos, Guerra, Ejercicio, pesticidas, virus; por otro lado, Engstrom et al. (2022) establecen como prioridad la beta-metilamino-L-alanina (BMAA), formaldehído, selenio y metales pesados, incluidos manganeso, mercurio, zinc y cobre. Las investigaciones ambientales también incluyen estudios epidemiológicos, que son estudios de factores que influyen en la frecuencia y distribución de enfermedades, lesiones y otros eventos relacionados con la salud y sus causas en una población humana definida.

En general, los estudios ambientales se llevan a cabo en ciertas áreas geográficas con el objetivo de establecer programas que prevengan y controlen el desarrollo y la propagación de enfermedades y lesiones (Andrew et al., 2021). Por ejemplo, los estudios epidemiológicos de la ELA han contribuido a una mejor comprensión de la incidencia, la prevalencia, la tasa de mortalidad y los signos y síntomas de la ELA, así como los patrones de aparición en relación con la edad, el sexo, la raza y la distribución geográfica. La asociación de ELA con ciertos factores de riesgo como la genética, las ocupaciones y las exposiciones tóxicas se ha estudiado comparando grupos de personas con ELA con grupos que no tienen ELA a lo largo del tiempo (tabla 1).

Tabla 1
Grupos geográficos representativos de ELA

Autor	Año	Ubicación	Agente propuesto	Resultados
Dwayne et al Spencer et al	1957 1987	Guam, Islas Marianas	BMAA	Incidencia anual: 200 casos por 100.000 habitantes (*100 veces superior a lo esperado)
Gajdusek et al	1963	Nueva Guinea	BMAA	Incidencia anual: 100 casos por 100.000 habitantes (*50 veces superior a lo esperado)
Kusui et al	1962	Kii Peninsula, (Japón)	BMAA	Incidencia anual: 6,42 casos por 100.000 habitantes del área K. y 23,46 casos por 100.000 habitantes en Oshima
Taylor et al. Sienko et al.	1989 1990	Wisconsin	Pescado contaminado	Tasa bruta de mortalidad > 3/100 000 en el noreste de Wisconsin (*tasa bruta de EE. UU. 1,12/100 000)
Gunnarson et al.	1991	Skaraborg County, (Suecia)	Agricultura - BMAA	Trabajadores agrícolas masculinos (RP 1.7) Trabajadores agrícolas hombres (RP 1.4) Mujeres trabajadoras (RP 1.7)

Fuente: (Riancho et al., 2018)

Tabla 1

Continuación

Autor	Año	Ubicación	Agente propuesto	Resultados
Sabel et al.	2003	Finlandia	Polución	Dos conglomerados de alta incidencia (RR 1791 y RR 1315)
Caller et al.	2009	Lake Macoma, (New Hampshire)	BMAA	Incidencia anual: 20-50 casos por 100.000 habitantes (*10-20 veces superior a lo esperado)
Masseret et al.	2013	Thau Lagoon, (Francia)	Mariscos - BMAA	Incidencia anual: 2,5 casos por 100.000 habitantes (SIR 2,18)
Torbick et al.	2014	Nueva Inglaterra	Pobre calidad de las aguas	Pobre calidad del agua se asocia con mayores probabilidades de pertenecer a un lugar ALS (valores exactos no informados)
Lannuzel et al.	2015	Marie-Galante, (Isla Guadalupe)	Neurotoxinas	Incidencia anual: 3.73 casos por 100.000 habitantes (*4.5 veces superior a lo esperado)
Nicoletti et al.	2016	Mont Etna, (Sicilia)	Trazas metálicas	Incidencia anual: 2.4 casos por 100.000 habitantes (*RR 2.75 veces superior a lo esperado)

Fuente: (Riancho et al., 2018)

BMAA

Una de las primeras pistas de que la ELA podría involucrar un factor ambiental se obtuvo en la isla de Guam en el Pacífico, donde una proporción inusualmente alta de personas durante el siglo pasado desarrolló síntomas similares a la ELA a medida que envejecían (Gnavi, 2020). Se han explorado y publicado muchas teorías a lo largo de los años que implican exposiciones ambientales o susceptibilidad genética. Una de esas toxinas, BMAA, es sospechosa de causar el complejo de demencia con parkinsonismo/esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad que sufre el pueblo Chamorro de Guam (Dunlop et al., 2021).

BMAA es un aminoácido no proteico producido por cianobacterias y microalgas, como diatomeas y dinoflagelados, las cuáles se pueden encontrar en varios tipos de hábitats: marinos, de agua dulce y terrestres y cuyas cepas se han producido alrededor del mundo (Koksharova y Safronova, 2022). Alimentar la neurotoxina bacteriana BMAA a una variedad de sistemas modelo conduce a agregados de proteínas y daña las neuronas motoras, lo que sugiere que la toxina puede contribuir a la enfermedad que se encuentra en los humanos expuestos a la toxina. Se están realizando investigaciones para determinar el papel de BMAA en el proceso de la enfermedad en la ELA, debido a que según Riancho et al. (2018)

Los mecanismos precisos que explican la toxicidad de BMAA no se han dilucidado por completo. Se ha postulado que BMAA se comporta como un reservorio

neurotóxico endógeno, almacenado en forma unida, que se liberaría lentamente en el cerebro y la médula espinal, induciendo sus efectos neurotóxicos durante años (p.5)

Tabaco

Un estudio reciente estableció un vínculo entre fumar y desarrollar ELA utilizando métodos rigurosos basados en evidencia. Esta hipótesis se basa en varios hechos, como la alta concentración de sustancias tóxicas en los cigarrillos, como el plomo, el formaldehído, el selenio o el cadmio y los estudios señalan un aumento significativo del riesgo entre las mujeres fumadoras, sin que se reportaran diferencias significativas en los hombres (Riancho et al., 2018). Se ha demostrado que fumar cigarrillos es un factor de pronóstico negativo independiente para la supervivencia, con un gradiente de dosis-respuesta, aunque el mecanismo del efecto del tabaquismo sobre la ELA aún no está claro, una posible explicación es que la incidencia de ELA aumenta a través de la inflamación, el estrés oxidativo y la neurotoxicidad inducida por metales pesados u otras sustancias químicas presentes en el humo del cigarrillo (Lian et al., 2019). En conclusión, aunque no existe una fuerte asociación general entre el tabaquismo y el riesgo de ELA, el tabaco parece estar asociado con un mayor riesgo de ELA en las mujeres.

Toxinas

Muchas investigaciones sobre la exposición a metales pesados, en particular el plomo, incluidos el selenio, el mercurio y el manganeso, se han considerado como factores de riesgo de la ELA. Estos estudios incluyen la exposición ocupacional que los epidemiólogos suelen utilizar como sustituto para evaluar las exposiciones potencialmente tóxicas. El plomo es el metal pesado más estudiado en pacientes con ELA. Curiosamente, tiene algunos efectos paradójicos intrigantes. Varios estudios han informado niveles elevados de plomo tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA (Riancho et al., 2018). El selenio, el mercurio y otros metales están menos estudiados y no se han establecido conexiones firmes con la ELA (Lian et al., 2019), sin embargo, la exposición al selenio también se ha asociado con una mayor incidencia y mortalidad de la ELA después de la ingestión de su forma inorgánica hexavalente a través del agua potable (Filippini et al., 2020). De manera similar, las concentraciones más altas de selenio inorgánico (es decir, selenito) en el líquido cefalorraquídeo de casos de ELA recién diagnosticados se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad (Filippini et al., 2020).

Por otro lado, cierto apoyo para una asociación entre la ELA y la exposición a solventes orgánicos aparece en estudios epidemiológicos, pero estos han encontrado solo una asociación débil y una combinación de resultados positivos y negativos (Riancho et al., 2018). Además, no han surgido asociaciones consistentes con ELA de la investigación sobre el papel potencial de la radiación y los campos electromagnéticos

Guerra

Los veteranos estadounidenses son otro grupo de personas que parecen desarrollar ELA con más frecuencia que la población general (Gnavi, 2020). Los estudios encontraron que el riesgo relativo de morir de ALS para los veteranos era aproximadamente dos veces mayor que el observado para los hombres y mujeres que no sirvieron. El mayor riesgo fue evidente para los veteranos de todas las guerras, tanto desplegados como no desplegados, incluida la Segunda Guerra Mundial, la Guerra de Corea, la Guerra de Vietnam y la Guerra del Golfo.

Ejercicio o Pesticidas

Una idea que ofrecen los investigadores es que los soldados en servicio activo realizan un trabajo físico extenuante (Gnavi, 2020). O bien, están expuestos a toxinas, que podrían desempeñar un papel en la ELA. Ambas posibilidades, la exposición a toxinas o la influencia de un esfuerzo intenso, parecen tener una mayor incidencia de ELA. El ejercicio físico y la actividad se han correlacionado positivamente con la incidencia de ELA en muchos estudios, pero también hay una excepción que contradice estos hallazgos donde Riancho et al. (2018) especularon que la actividad física moderada se asociaba con un menor riesgo de ELA, mientras que el ejercicio extenuante, sobre todo a nivel profesional y en etapas tempranas de la vida, podría favorecer la aparición de la enfermedad (Lian et al., 2019). No está claro si el ejercicio es de hecho un factor de riesgo y qué tipos de ejercicio pueden ser motivo de preocupación. De hecho, algunos estudios parecen sugerir que cierto grado de esfuerzo puede ser beneficioso en la ELA. Otras ideas son que podrían estar involucrados los pesticidas o algún otro químico que se encuentre en los campos de juego mantenidos.

Virus

Una idea recurrente sobre las influencias ambientales en la ELA es que un virus es responsable de la afección. El virus de la poliomielitis, por ejemplo, infecta las neuronas motoras y, en ocasiones, puede conducir a una condición de debilitamiento llamada síndrome pospoliomielitis años después de la infección inicial. Los científicos han considerado la infección viral para muchos otros trastornos del sistema nervioso, desde la esquizofrenia hasta la esclerosis múltiple, así como para la ELA. Por otro lado, se ha descubierto que la microbiota está relacionada con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la ELA, y este podría ser un nuevo enfoque terapéutico potencial (Lian et al., 2019). Sin embargo, nunca se ha documentado un vínculo concreto con la infección viral en ninguna de estas enfermedades.

Más recientemente, se han presentado análisis bioinformáticos que proporcionan evidencia para respaldar los vínculos patológicos entre la ELA y la activación retroviral (Klein et al. 2019) donde el análisis topológico y estadístico de ALS-PIN y retrovirus-PIN identificó una red de proteínas esenciales compartida y un grupo central con conexiones significativas con ambas redes.

El grupo central identificado tiene tres moléculas de interleucina IL10, IL-6 e IL-1B, un regulador de apoptosis central TP53 y varios reguladores de transcripción importantes, incluidos MAPK1, ANXA5, SQSTM1, SREBF2 y FADD. El análisis de enriquecimiento de vías mostró que este grupo central está asociado con las vías de señalización de la neuroinflamación y la individualización del receptor de glucocorticoides.

CONCLUSIONES

Este estudio de casos y controles sugiere que algunos factores de riesgo ambientales pueden desempeñar un papel en la aparición de la ELA. En particular, tener una exposición ocupacional a algunos productos químicos, como metales pesados y selenio, podría aumentar el riesgo de ELA. Además, surgió una asociación levemente positiva para la exposición ocupacional o ambiental a campos electromagnéticos, y solo para la exposición ocupacional a pesticidas. Finalmente, también se sugiere una asociación positiva con la exposición ambiental a agentes químicos o biológicos como resultado de vivir cerca de cuerpos de agua, lo que está en línea con la posibilidad de que la exposición a cianobacterias pueda estar asociada con el riesgo de enfermedades.

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. Aunque el conocimiento sobre la enfermedad ha mejorado sustancialmente y seguirá mejorando en el futuro, cuestiones cruciales como la forma en que el entorno y el envejecimiento influyen en las formas familiares de la enfermedad o los mecanismos precisos (modificaciones epigenéticas, toxicidad directa) por los que cada condición ambiental induce la neurona motora degeneración quedan por dilucidar. En ese sentido, para cada factor ambiental individual, se debe realizar un enfoque holístico. Esta evaluación debe incluir modelos epidemiológicos, genéticos, animales y otras herramientas básicas para evaluar los principales problemas patogénicos involucrados en la ELA, por lo que estos hallazgos deben interpretarse con cautela, dado que existen algunas limitaciones del estudio, por ser un estudio documental, y que aún existen incertidumbres sobre los mecanismos involucrados en la etiología de la ELA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aktekin, M., & Uysal, H. (2020). Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Turkish Journal of Neurology*, 26, 187-196. doi:10.4274/tnd.2020.45549
- ALS. (20 de Diciembre de 2022). ALS Research. Obtenido de <https://www.als.org/research>
- Andrew, A., Bradley, W., Peipert, D., Butt, T., Amoako, K., Pioro, E., . . . Stommel, E. (2021). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: A regional United States case-control study. *Muscle & Nerve*, 63(1), 52-59. doi:<https://doi.org/10.1002/mus.27085>
- Caplliure, J., Pascual, R., & Carrera, S. (2018). Rol diagnóstico de la proteína C Reactiva (PCR) en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). *THERAPEÍA*, 10(Julio 2018), 19-32. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6677705>
- Castro-Rodríguez, E., Azagra, R., Gómez-Batiste, X., & Povedano, M. (2021). La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la atención primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales. Atención Primaria*, 53, 1-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102158>
- Delgado, M. (2022). Revisión bibliográfica: enfermedad lateral amiotrófica. *Revista Sanitaria de Investigación*. Obtenido de <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/revision-bibliografica-enfermedad-lateral-amiotrofica/>
- Dhakal, B., Sapkota, S., Parajuli, A., Khadka, B., Subedi, B., Paudel, R., . . . Rimal, S. (2022). A novel TFG variant of uncertain significance in amyotrophic lateral sclerosis: A case report and review of literature. *Annals of Medicine and Surgery*, 84(December 2022), 1-4. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104840>
- Dunlop, R., Banack, S., B. S., Metcalf, J., Murch, S., Davis, D., . . . Bradley, W. (2021). Is Exposure to BMAA a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases? A Response to a Critical Review of the BMAA Hypothesis. *Neurotoxicity Research*, 39, 81-106. doi:<https://doi.org/10.1007/s12640-020-00302-0>
- Engstrom, M., Adhikari, S., & Halden, R. (2022). Systematic and state-of the science review of the role of environmental factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Lou Gehrig's Disease. *Science of The Total Environment*, 817. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152504>
- Filippini, T., Tesauro, M., Fiore, M., Malagoli, C., Consonni, M., Violi, F., . . . Vinceti. (2020). Environmental and Occupational Risk Factors of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A

Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8). doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph17082882>

- Gil, A. (2019). *La Esclerosis Lateral Amiotrófica: Un complejo jeroglífico*. Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina. Obtenido de <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36374/TFG-M-M1386.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Gnavi, A. (2020). *Cuidado de pacientes con ELA en La Pampa, entorno profesional y socio afectivo*. Santa Rosa, Argentina: UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA. Obtenido de <https://repo.unlpam.edu.ar/bitstream/handle/unlpam/7945/xtg-gnacui020.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
- Higgins, N., Lin, B., & Monteiro, M. J. (2019). Lou Gehrig's Disease (ALS): UBQLN2 Mutations Strike Out of Phase. *Structure*, 27(6), 879–881. doi:10.1016/j.str.2019.05.006
- Klein, J., Sun, Z., & Staff, N. (2019). Association between ALS and retroviruses: evidence from bioinformatics analysis. *BMC Bioinformatics*, 20(24), 1-8. doi:<https://doi.org/10.1186/s12859-019-3249-8>
- Koksharova, O., & Safronova, N. (2022). Non-Proteinogenic Amino Acid β -N-Methylamino-L-Alanine (BMAA): Bioactivity and Ecological Significance. *Toxins*, 14(8). doi:<https://doi.org/10.3390/toxins14080539>
- Lian, L., Liu, M., Cui, L., Guan, Y., Liu, T., Cui, B., . . . Shen, D. (2019). Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A case-control study of ALS in China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 66, 12-18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.036>
- McKay, K., Smith, K., Smertinaite, L., Fang, F., Ingre, C., & Taube, F. (2021). Military service and related risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143(1), 39-50. doi:<https://doi.org/10.1111/ane.13345>
- Núñez, A. (2019). *Avances en el estudio de biomarcadores en la ELA*. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Farmacia. Obtenido de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/AGATHA%20ELISA%20NU%C3%91EZ%20DOYLE.pdf>
- Riancho, J., Bosque-Varela, P., Perez-Pereda, S., Povedano, M., de Munán, A. L., & Santurtun, A. (2018). The increasing importance of environmental conditions in amyotrophic lateral

sclerosis. *International Journal of Biometeorology*, 62(8), 1361–1374.
doi:10.1007/s00484-018-1550-2

Rodríguez, I. (2022). Esclerosis lateral amiotrófica. En G. Llamosa G. Velásquez, & F. Mayer Rivera, *Cuidados paliativos y de soporte en pacientes neurológicos y psiquiátricos* (págs. 177-183). Permanyer México. Obtenido de https://neurologiapsiquiatria.com/wp-content/uploads/2022/12/libro_CuidadosPaliativosSoporte.pdf#page=185

Tenorio, A. (2021). Esclerosis Lateral Amiotrófica, reto diagnóstico. Presentación de un caso clínico durante la contingencia por COVID-19. *Revista de Sanidad Militar México*, 75(3), 1-9. doi:<https://doi.org/10.56443/rsm.v75i3.230>