



# Análisis de la eficacia de las nuevas terapias en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

## Analysis of the efficacy of new therapies in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis

BRATTA, DIEGO<sup>1</sup>, JARAMILLO, JULIA<sup>1</sup>

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

**Autor de correspondencia**  
dessireecostacastro@gmail.com

**Fecha de recepción**  
08/01/2025

**Fecha de aceptación**  
13/02/2025

**Fecha de publicación**  
28/02/2025

### Autores

Bratta Castro, Diego  
Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador  
Correo-e: dnbratta@utpl.edu.ec  
ORCID: 0000-0002-0177-1670

Jaramillo Requena, Julia Estefany  
Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador  
Correo-e: jejaramillo14@utpl.edu.ec  
ORCID: 0009-0006-7809-693X

### Citación:

Bratta, D. y Jaramillo, J. (2025). Análisis de la eficacia de las nuevas terapias en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. *GICOS*, 10(1), 106-123

DOI:



---

## RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que compromete a las motoneuronas superiores e inferiores, caracterizándose por la pérdida progresiva de sus funciones lo que conlleva debilidad muscular, parálisis, y, finalmente, insuficiencia respiratoria que lleva a la muerte del paciente. Es considerada una enfermedad catastrófica y aún no se ha encontrado una cura, por ello, esta investigación tiene como objetivo proporcionar los avances en tratamientos para ELA, identificando nuevos fármacos y evaluando su eficacia en comparación con las terapias convencionales. Se realizó una revisión de artículos científicos publicados entre 2019 y 2024, obtenidos mediante fórmulas en bases de datos: PubMed, Web of Science, Scopus y Biblioteca Virtual de Salud. Se obtuvieron 43 publicaciones de las cuales 29 fueron ensayos clínicos y 14 revisiones de la literatura. Los principales hallazgos fueron fármacos en distintas dianas terapéuticas y terapias con células madre. Se concluyen que los nuevos tratamientos para ELA se agrupan en fármacos para disminuir el daño neuronal a través de distintos mecanismos y terapias en base de células madre, las terapias inmunológicas no fueron concluyentes en esta revisión.

**Palabras clave:** esclerosis lateral amiotrófica, nuevas terapias, progresión de la enfermedad.

## ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that involves the upper and lower motor neurons, characterized by progressive loss of function leading to muscle weakness, paralysis, and, finally, respiratory failure leading to death of the patient. It is considered a catastrophic disease and a cure has not yet been found, therefore, this research aims to provide advances in treatments for ALS, identifying new drugs and evaluating their efficacy compared to conventional therapies. A review of scientific articles published between 2019 and 2024 was performed, the articles were obtained using formulas in databases: PubMed, Web of Science, Scopus and Virtual Health Library. Forty-three publications were obtained of which 29 were clinical trials and 14 literature reviews. The main findings were drugs in different therapeutic targets and stem cell therapies. It is concluded that new treatments for ALS are grouped into drugs to reduce neuronal damage through different mechanisms and stem cell-based therapies; immunological therapies were not conclusive in this review.

**Keywords:** amyotrophic lateral sclerosis, new therapies, disease progression.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa catastrófica y el riesgo de padecerla a lo largo de la vida es aproximadamente de 1 en 350 (Feldman et al., 2022), tiene una incidencia de aproximadamente 2 por 100.000 personas – año, una prevalencia de 6 a 9 por 100.000 personas en todo el mundo (Mead et al., 2023), afectando a la población entre 50 y 65 años (D’Antona et al., 2021). En Estados Unidos, para el 2017 existían 17.800 personas adultas diagnosticadas con ELA, representando así un grupo importante de investigación (D’Antona et al., 2021).

La ELA es invariablemente terminal y se acompaña de una discapacidad funcional progresiva. Desafortunadamente, la cura terapéutica no es posible y el objetivo del tratamiento es principalmente reducir el sufrimiento y mejorar la calidad de vida (Silva-Moraes et al., 2020). Por este motivo, el tratamiento de esta enfermedad debe ser integral y abordarse desde un punto de vista multidisciplinar, desde el momento de su diagnóstico hasta su fase terminal, incluyendo tratamientos farmacológicos, de neurorrehabilitación y sintomáticos (Ortega-Hombrados et al., 2021).

Se ha comprobado que aparte de los cambios musculares, existe el compromiso de autonomía y la comunicación, del 35 al 50% de los pacientes presentan cambios cognitivos y conductuales, que pueden ocurrir temprano en el curso de la enfermedad, incluyen la presencia de apatía, irritabilidad, desprecio por la higiene y cambios en los hábitos alimentarios. Aproximadamente el 15% de los casos de ELA cumplen con los criterios de diagnóstico de demencia frontotemporal. Además, en la ELA se producen depresión, ansiedad y alteraciones del sueño junto con el afecto pseudobulbar, que causa labilidad emocional (Kiernan et al., 2021).

Los únicos dos medicamentos aprobados en algunos países para frenar la ELA son el riluzol y la edaravona. La ventilación no invasiva también mejora la supervivencia y la calidad de vida de la ELA, todo esto ha sido ampliamente estudiado, y gracias al reconocimiento de la heterogeneidad, la genética y la comprensión más profunda de la fisiopatología de la ELA se han aportado nuevos enfoques de tratamiento a la comunidad de ELA. Estos abarcan nuevos diseños de ensayos para abordar la heterogeneidad, terapias genéticas, agentes inmunes contra la inflamación y células madre para enriquecer el entorno del SNC. Por ello, el analizar las principales implicaciones de estas nuevas terapias representa un importante avance para esta comunidad (Kiernan et al., 2021).

La neurodegeneración y la demencia plantean un importante desafío de salud pública en todo el mundo debido a su impacto devastador en la calidad de vida y la tremenda carga que suponen para los sistemas de atención sanitaria. El número de adultos con un diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa en todo el mundo aumentará drásticamente en las próximas décadas: la población que envejece alberga una epidemia potencial de discapacidad funcional, dolor y pérdida de independencia. Entre los trastornos neurodegenerativos, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la que causa la muerte más rápidamente; el tiempo típico desde la aparición de los síntomas hasta la muerte es de 2 a 3 años (Kiernan et al., 2021).

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por

una involución progresiva de las motoneuronas superiores e inferiores. Como consecuencia, se produce debilidad muscular, que provoca parálisis, extendiéndose desde diferentes regiones del cuerpo. Compromete la autonomía motora, la comunicación oral y escrita, la deglución y la respiración; sin embargo, los músculos oculares, la sensibilidad y el intelecto no se alteran (Ortega-Hombrados et al., 2021).

El campo de la ELA ha avanzado significativamente durante la última década, con rápidos avances en la comprensión de la arquitectura genética y los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (Mead et al., 2023), sin embargo, aún representa un área de enorme necesidad insatisfecha; al ser una enfermedad incurable, las terapias para retardar la progresión de esta enfermedad netamente son las más importantes en cuanto a la investigación. Es por ello que, el presente trabajo de investigación busca analizar los mecanismos de acción y los posibles efectos secundarios de nuevas terapias farmacológicas con una comparación de las terapias estándar, para informar a los pacientes y a los profesionales sanitarios sobre las nuevas opciones de tratamiento disponibles y en proceso de creación, y así impulsar a la revisión más completa de las nuevas terapias a través de una visión general.

Con base en lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿En pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, los nuevos avances en terapias farmacológicas en comparación con las convencionales son más efectivos en retardar la progresión de la enfermedad, mejorar la supervivencia y la calidad de vida? Por lo tanto, el objetivo es proporcionar los avances en tratamientos para ELA, identificando nuevos fármacos y evaluando su eficacia en comparación con las terapias convencionales.

## **METODOLOGÍA**

Esta revisión de alcance se basó en una búsqueda bibliográfica exhaustiva de artículos publicados en revistas científicas de alto impacto. Los artículos se seleccionaron en función de su relevancia para el tema de la revisión, la calidad metodológica y la actualidad de los datos, durante el periodo del 1 de enero 2019 al 5 de mayo del 2024 en las siguientes Bases Científicas de datos: PubMed, Web of Science, BVS, Scopus. Para llevar a cabo la búsqueda, se empleó un vocabulario controlado utilizando los tesauros de términos MeSH (Medical Subject Headings) y DeCs, junto con los operadores lógicos AND, OR y AND NOT Términos MeSH

## **RESULTADOS**

Se consiguieron 43 artículos y revisiones bibliográficas. En PubMed, se encontró un total de 26 publicaciones tipo ensayos clínicos, Web of Science proporcionó 14 revisiones de la literatura y 3 artículos científicos.

De las 43 publicaciones encontradas, 16 de ellas son estudios clínicos con distintos fármacos de distintos mecanismos de acción, pero 4 de estas publicaciones corresponden al fármaco fenilbutirato de sodio y taurursodiol, por lo que se decide transformar en un grupo para la discusión, los 12 estudios clínicos restantes evalúan fármacos con mecanismos de acción diversos. Otro grupo obtenido fueron 4 estudios clínicos de terapia tipo inmunológica. En cuanto a estudios a base de células madre, se encontraron 8 entidades. Por su lado, para artículos que hablen sobre terapias basadas en métodos de imagen, se encontró 1 publicación.

Finalmente, se encontraron 14 revisiones de la literatura relacionadas con tratamientos para la ELA, de manera individual como en otro tipo de enfermedades neurodegenerativas, pero en forma de apartados para ELA por lo que se consideraron parte de los hallazgos encontrados.

## **DISCUSIÓN**

### **Fenilbutirato de sodio y taurursodiol (PB y TURSO)**

Es un conjugado formado por un inhibidor de la deacetilasa de histonas Iannitti y Palmieri (2011) y un ácido biliar ambifílico (DailyMed, 2023), aunque se desconoce el mecanismo por el cual ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con ELA, en modelos experimentales redujo la muerte neuronal al mitigar simultáneamente el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial (Paganoni et al., 2020). El ensayo CENTAUR publicado en 2020 demostró una disminución más lenta en la puntuación de la escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R) para los pacientes que tomaron el fármaco durante las 24 semanas; sin embargo, no consiguió relevancia para otros resultados secundarios que analizaron la disminución de fuerza muscular y los niveles de biomarcadores (Paganoni et al., 2020).

El principal beneficio funcional se obtuvo en los pacientes que consumieron el fármaco por 42 semanas durante la fase de extensión abierta (OLE) del estudio CENTAUR; en donde se observó además 6.5 meses más de mediana de supervivencia y una reducción del 44% en el riesgo de muerte para los pacientes que recibieron esta terapia desde la fase inicial del ensayo clínico (66 semanas) (Paganoni et al., 2021). Paganoni et al. (2023), propusieron un análisis con controles externos, utilizando una base de datos histórica para pacientes con ELA: Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Database (PRO-ACT) y emparejaron estadísticamente a cada participante de esta base con los pacientes del estudio CENTAUR.

Este análisis demostró un incremento de 10 meses en la supervivencia en aquellos pacientes que recibieron PB y TURSO. Aunque los estudios para PB y TURSO no terminaban de completar la fase III para ser aprobados por la FDA, ante la presión mediática de los pacientes con ELA, la FDA tuvo que aprobar este fármaco en 2022, la publicación de Xu et al. (2023), respalda que, en enfermedades terminales como la ELA, resulta más beneficioso aceptar un margen de error tipo I más extenso (validar una terapia que podría no ser totalmente eficaz) que incurrir en un error tipo II (restringir el acceso a un tratamiento que podría salvar vidas) (Xu et al., 2023).

Aunque la fecha de corte en los criterios de inclusión para el análisis de los artículos incluidos en esta revisión fue hasta el 5 de mayo de 2024, es necesario destacar que en el estudio publicado por Ketabforoush, et al. (2024), se demostró que en el ensayo Phoenix (fase III), que la terapia de PB y TURSO resultó ser ineficaz para pacientes con ELA, dado que no se observaron cambios en la puntuación total de la ALSFRS-R a las 48 semanas.

### **Fármacos con distintas dianas terapéuticas**

En cuanto al resto de fármacos revisados en la investigación, se encontró al estudio japonés (JETALS) para

metilcobalamina, una forma activa de la vitamina B12 que se cree aumenta la amplitud de los potenciales de acción musculares y disminuye la concentración de homocisteína en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En dosis ultra altas (50 mg intramuscular 2 veces al día), demostró una significativa disminución del deterioro funcional en pacientes de etapas tempranas de ELA; es decir, diagnosticados dentro del primer año desde el inicio de los síntomas y que durante 12 semanas de observación no hayan tenido una disminución rápida de la puntuación en la escala ALSFRS-R, así se reveló una reducción del 43% de la puntuación de esta escala para los pacientes con metilcobalamina y además se reportó un perfil de seguridad beneficioso a pesar de ser dosis ultra altas (Oki et al., 2022).

Sin embargo, se deben considerar las limitaciones del estudio porque los autores mencionaron que al elegir pacientes en un periodo tan temprano (1 año) es posible que existan errores diagnósticos, como el reportado en un paciente cuyo diagnóstico final fue estenosis del canal espinal cervical. Ahora bien, también es importante mencionar que la metilcobalamina es útil siempre y cuando la progresión de la enfermedad sea moderada o esté en fases iniciales, los autores mencionan que en estudios similares con pacientes que tenían 3 años con la enfermedad, este fármaco no fue beneficioso (Oki et al., 2022).

Este resultado contrasta con la terapia basada en perampanel, antiepiléptico de tipo antagonista no competitivo de los receptores AMPA que actúa reduciendo la excitación neuronal mediada por el glutamato, este estudio no mostró eficacia para ELA, además estuvo asociado con preocupaciones de seguridad en dosis altas; según los autores las altas dosis y los efectos adversos provocaron una tasa de abandono por parte de los pacientes, que se sumó al abandono esperado por la progresión natural de la enfermedad, además los resultados sugieren que a dosis más altas en lugar de mostrar mejoría, se agravó el deterioro de la función bulbar para estos pacientes (Aizawa et al., 2022).

A diferencia del estudio JETALS que seleccionó pacientes en etapa temprana de la enfermedad, el estudio que evalúa perampanel seleccionó una población con una progresión de síntomas más rápida y con sintomatología durante al menos 2 años, recalando así la importancia de la etapa de ELA para la realización de estudios, sobre todo al manejar altas dosis de medicamentos con mecanismos de acción aún desconocidos para la enfermedad (Wainger et al., 2021).

Siguiendo esta línea de excitación neuronal, ezogabina, un anticonvulsivo que abre canales de potasio KCNQ2-5, logró reducir la excitabilidad neuronal cortical y espinal con el tratamiento de 900 mg/día; aumentando la inhibición intracortical de intervalo corto (SICI) en casi un 40 %, esto se traduce a la reducción de excitabilidad neuronal y, por ende, del estrés neuronal (Wainger et al., 2021). Cabe destacar que este beneficio solo se observó con la dosis más alta durante el estudio, por lo que los autores concluyen que este efecto es dosis dependiente, sin embargo, estos resultados no fueron valorados con escalas clínicas para medir la progresión de la ELA. El avance que aporta este estudio clínico es el uso de estimulación magnética transcraneal (TMS) y estudios de conducción nerviosa con seguimiento de umbral (TTNCS) como biomarcadores importantes para futuras investigaciones con otros fármacos para ELA (Wainger et al., 2021).



En el área molecular, pero en la misma línea neuronal, aparece guanabenz, es un agonista del receptor adrenérgico alfa-2 que regula la síntesis de proteínas a través de la activación de factores traduccionales, impidiendo la acumulación de proteínas mal plegadas y la sobrecarga del retículo endoplasmático, lo que contribuye a reducir la muerte neuronal (Wainger et al., 2021). En el estudio publicado por Dalla Bella et al. (2021), se evaluó la utilidad de este fármaco para estimar si es necesario un estudio en fase III, y se encontró que durante los 6 meses que duró el programa, hubo una respuesta dosis – dependiente en todos los pacientes mostrando un retardo en la progresión de la enfermedad.

Específicamente en los pacientes con ELA de tipo bulbar, guanabenz llegó a estabilizar la enfermedad; no hubo progreso para ningún estadio del sistema de clasificación clínica Milán-Torino, además, se registró que en la escala ALSFRS existió en promedio una disminución de 0.33 puntos por mes. Los efectos adversos reportados de este fármaco igualmente son dosis – dependiente: debilidad, xerostomía, somnolencia e hipotensión fueron los más frecuentes y estadísticamente significativos (Dalla Bella et al., 2021).

Puesto que este fármaco es prometedor especialmente para el tipo de ELA de inicio bulbar, se recomiendan estudios fase III. Para terminar con esta línea, ropinirol, un agonista del receptor D2 de dopamina (D2R) comúnmente utilizado para la enfermedad de Parkinson, ha sido evaluado como tratamiento para ELA, en el estudio ROPALS publicado en 2023 por Morimoto et al. (2023), demostraron que en la fase OLE, los pacientes que recibieron ropinirol mostraron una supresión significativa de la disminución de la ALSFRS-R y 27,9 semanas adicionales de supervivencia sin progresión de la enfermedad, además mostrando una tasa de deterioro funcional entre un 21% y un 60% más lenta, que se considera clínicamente significativo, sin embargo, dado el tamaño pequeño de la muestra y la tasa muy alta de abandono en el período de extensión abierto, los autores recomiendan más estudios para validar la eficacia de ropinirol.

Dentro del grupo de acción muscular, levosimendán, un inodilatador/ sensibilizador del calcio, que se cree puede mejorar la función del diafragma al unirse a la troponina C, sensibilizando músculos cardíacos y esqueléticos, los autores, Al-Chalabi et al. (2019); Tycińska et al. (2020); Wood (2021), en el estudio publicado por Al-Chalabi, et al. (2019), mostraron mejoras específicas en la función respiratoria supina pero no en la capacidad vital en posición vertical (CVS) que era el objetivo principal; la mejoría en la función respiratoria supina es un mejor predictor de supervivencia que la capacidad vital en posición vertical, dado que el rendimiento diafragmático se reduce más drásticamente al acostarse que al sentarse.

En la fase OLE, se demostró que existe una disminución de 1 punto/mes en la escala ALSFRS-R, complementando al resultado principal, por lo que los autores sugieren se realice un estudio fase III. Por otro lado, en lo encontrado para reldesemtiv, un activador rápido de troponina del músculo esquelético, diseñado para mejorar la función muscular, en el estudio FORTITUDE-ALS Shefner et al. (2021), no mostró cambios estadísticamente significativos, sin embargo, presentó tendencias que favorecen a este fármaco; las tres principales métricas analizadas (ALSFRS-R, CVS y fuerza muscular) indican disminuciones de al menos 20% en la tasa de declive con el tratamiento de reldesemtiv. La medida más relevante mencionada por los autores es la disminución en la escala ALSFRS-R sobre todo en los pacientes con ELA más agresiva o de diagnóstico

reciente, asimismo, los autores sugieren un estudio fase III para comprobar la eficacia del fármaco con un modelo estadístico que sea funcional, tomando en cuenta los errores presentados en esta publicación (Shefner et al., 2021).

Para complementar esta información, Gebrehiwet, et al. (2023), buscaron demostrar una tendencia que justifique el uso de reldesemtiv y los futuros ensayos clínicos; encontraron que hubo cambios modestos, pero estadísticamente significativos para las medidas de utilidades de la calidad de vida relacionada con la salud (health utilities) y los años de vida ajustados por calidad (QALYs). En los pacientes del estudio FORTITUDE-ALS, equivalente a 1,5 días de completa salud durante el periodo de consumo, es decir, la mejora en la calidad de vida percibida por los pacientes y los doctores favoreció al grupo reldesemtiv lo que justifica el estudio fase III que está en progreso (Gebrehiwet et al., 2023).

Para fármacos dirigidos a la autofagia, se encontró el estudio publicado por Chen et al. (2020), sobre el tamoxifeno, un reconocido fármaco anticancerígeno, que mostró otro mecanismo de acción al mejorar la autofagia a través de la vía dependiente e independiente de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). Los autores encontraron diferencias en la disminución de ALSFRS-R en etapas iniciales, aunque sin diferencias significativas en el largo plazo, sugiriendo posibles beneficios transitorios, sin embargo, tal como lo menciona Potenza et al. (2024), dado el tamaño limitado de la muestra (10 pacientes con tamoxifeno y 8 con placebo), no se pueden obtener conclusiones definitivas y se espera se siga investigando sobre este fármaco.

Por otro lado, con el objetivo de mitigar el estrés celular y la inflamación, se encuentra Prime C Salomon-Zimri et al. (2023), una combinación entre ciprofloxacino y celecoxib, que busca presentar beneficios para la ELA en 3 aspectos: procesamiento de microARN, quelación de hierro (a través de ciprofloxacino) y neuroinflamación (a través de celecoxib), midiendo los resultados del tratamiento con biomarcadores como TDP-43, una proteína relacionada con la autofagia que se cree está aumentada en pacientes con ELA. Salomon-Zimri et al. (2023), encontraron que el hallazgo más notable es la reducción de los niveles de TDP-43 en exosomas neuronales derivados (NDEs). Este resultado sugiere un efecto biológico beneficioso de Prime C a nivel molecular; sin embargo, dado el tamaño de la muestra no se pudo validar estos datos con estadística significativa, por lo que los autores sugieren se realicen más estudios.

Aunque no es un fármaco como tal, el procedimiento de plasmaféresis con reemplazo de albúmina elimina de la sangre moléculas tóxicas y elementos inflamatorios, que podrían favorecer la neurodegeneración en ELA. Adicionalmente, el intercambio plasmático con reemplazo de albúmina, proporciona proteínas que poseen características antioxidantes y antiinflamatorias, optimizando el traslado de moléculas y la estabilidad de la barrera hematoencefálica, y según lo publicado por Povedano et al. (2022), hubo un beneficio clínico al ralentizar la progresión de la enfermedad en un 36,4% de los pacientes y en mantener la evolución de la enfermedad en un 54,5% de los casos, contribuyendo así a modificar la progresión de la enfermedad; sin embargo, la pequeña muestra de este estudio indica que se deberían realizar investigaciones más grandes.

Cabe señalar, que el uso de toxina botulínica tipo A (BTX-A), que provoca una parálisis muscular flácida



transitoria al unirse a las terminales nerviosas bloqueando la liberación de neurotransmisores mediante la escisión del complejo SNARE, ha demostrado una mejora en la calidad de vida de los pacientes del estudio publicado por Marvulli et al. (2019), quienes concluyeron que la combinación de BTX-A con fisioterapia puede aliviar los síntomas de espasticidad durante al menos 90 días después de la inyección con toxina botulínica, mejorando así la higiene personal, la movilidad y la reducción del dolor.

### **Terapia inmunológica**

Camu et al. (2020), evaluaron el uso de aldesleukina, una intercelucina-2 (IL-2) recombinante humana que promueve la proliferación, diferenciación y reclutamiento de células T y B, células NK y timocitos, con el fin de aumentar los linfocitos T reguladores (Tregs) para atacar la neuroinflamación crónica de los pacientes con ELA, con inyecciones subcutáneas de 1 MUI y 2 MUI durante 3 meses, se observó un aumento significativo de los Tregs; sin embargo, no hubo ningún cambio en las medidas para la progresión de la enfermedad. Por otro lado, el estudio publicado para atibuclimab Henderson et al. (2021), indica que un anticuerpo monoclonal IC11 bloquea los receptores CD14 en macrófagos, monocitos y células dendritas para reducir la inflamación innata. Sharygin et al. (2023) al igual que aldesleukina, no mostró resultados clínicamente significativos a los 33 días de seguimiento; no obstante, mostró una marcada disminución de los niveles de neurofilamento light chain (NfL), un marcador de daño neuronal útil para la ELA.

Adicionalmente, Thonhoff et al. (2022), a través de un estudio que evaluó infusiones de Tregs autólogos expandidos *ex vivo* combinados con IL-2, encontraron que la función supresora de los Tregs aumentó y en 6 de 8 pacientes existió una progresión lenta o nula de la enfermedad, un hallazgo que ningún otro estudio había mencionado; sin embargo, al ser una muestra de solo 8 pacientes durante 24 semanas, los autores consideran que se deben realizar estudios más extendidos.

Finalmente, la rapamicina, un inmunosupresor que inhibe la activación y proliferación de linfocitos T al unirse a la proteína FKBP-12 y bloquear la cinasa mTOR, disminuyó los niveles de IL-18, pero no se encontraron mejoras clínicas e incluso el objetivo principal de aumentar la concentración de Tregs no se cumplió, por lo que no es concluyente (Mandrioli et al., 2023). En todos los casos, todos los tratamientos inmunosupresores fueron bien tolerados, indicando así seguridad, pero no una eficacia clínica para la progresión de la enfermedad o mejoras en la calidad de vida.

### **Terapia de células madre**

En el estudio para evaluar la funcionalidad de células madre neurales humanas (hNSCs) derivadas de fetos humanos fallecidos por muerte intrauterina espontánea tras un procedimiento quirúrgico único, se evidenciaron mejoras transitorias en los primeros 4 meses; sin embargo, no se detuvo la progresión de la enfermedad en el periodo de seguimiento a 5 años y existieron limitaciones como el tamaño de la muestra, actualmente se está realizando un estudio fase II para mejorar los resultados obtenidos en este estudio (Mazzini et al., 2019).

Para el ensayo clínico fase II de NurOwn, células madre mesenquimales (MSCs) autólogas modificadas para

secretar factores neurotróficos (NTFs) derivadas de la médula ósea del propio paciente en una sola dosis, reveló resultados prometedores sobre todo para el grupo de progresión rápida de ELA en las semanas 4 y 12 del estudio (Berry et al., 2019).

En la fase III para NurOwn, Wang et al. (2020), involucraron la administración de 3 dosis cada 8 semanas, no se logró obtener resultados estadísticamente significativos en los criterios de evaluación de eficacia (Corey, 2020). Por otro lado, un estudio sobre células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton (WJ-MSC) derivadas del cordón umbilical de recién nacidos sanos Barczewska et al. (2020), mostró datos estadísticamente prometedores; la tasa de supervivencia favoreció a los pacientes que recibieron la terapia con 1183 días de supervivencia vs 640 días en el grupo de referencia PRO ACT, además el 80.6% de los pacientes manifestaron una reducción o una estabilización en la puntuación de la escala ALSFRS-R; sin embargo, estos resultados se deben interpretar con precaución al tratarse de un estudio tipo caso control de 5 años y se omitieron factores genéticos.

En el estudio piloto publicado por Siwek et al. (2020), acerca del uso de células madre mesenquimales autólogas derivadas de la médula ósea (BM-MSC), administradas en 3 dosis por vía intratectal con aproximadamente 10 millones de células por cada inyección, mostraron cambios a nivel individual, sin embargo, en el análisis grupal no hubo cambios estadísticamente significativos, posiblemente por el limitado tamaño de la muestra (8 participantes).

Para complementar estos resultados, se realizó un estudio en fase II con el mismo procedimiento de células madre autólogas en 19 participantes, de los cuales solo 10 recibieron las 4 dosis completas, después de cada inyección se obtuvo una mejora significativa en la progresión del ALSFRS-R en un 47.4% de promedio, con beneficios clínicos a corto y mediano plazo (Petrou et al., 2021), sin embargo, se necesitan estudios con muestras más grandes para evaluar la eficiencia de esta terapia.

En 2023, se realizó otro estudio piloto con el mismo procedimiento, en el que a diferencia del anterior estudio piloto realizado por Siwek et al. (2020), se aplicó una sola inyección intratectal de células madre autólogas  $15 \pm 3$  millones de células que en este caso si generó la disminución de  $2 \pm 3.08$  puntos en la escala ALSFRS-R, la diferencia entre estos resultados se puede atribuir a la mayor contracción de la dosis; sin embargo, los hallazgos no terminan de ser concluyentes dada la muestra de este estudio (5 pacientes) (Shamsaei et al., 2023).

Se ha encontrado notables beneficios en la terapia con astrocitos humanos funcionales derivados de células madre embrionarias (AstroRx®), en una única dosis intratectal con seguimiento durante 1 año en 5 pacientes que recibieron 100 millones de células y otros 5 pacientes que recibieron 250 millones de células; hubo una reducción del 66% en la tasa de deterioro para ALSFRS-R en el primer grupo y en un 45% para el segundo grupo al seguimiento de los primeros 3 meses, sin embargo, para los meses 6 y 12, no se registraron cambios en la tasa de funcionalidad, por lo que los autores sugirieron se repita la dosis administrada cada 3 meses, y aumentar el tamaño de la muestra para estudios posteriores (Gotkine et al., 2023).

Finalmente, en este grupo, se presenta un tratamiento con Muse cells (Multilineage-differentiating Stress-Enduring cells) derivadas de células madre mesenquimales alogénicas con seis dosis, una vez al mes durante 6 meses, mostrando una mejoría transitoria en la escala ALSFRS-R, no obstante, no se encontró una mejoría estadísticamente significativa al término del estudio (Yamashita et al., 2023).

## **Procedimientos**

Se ha evaluado la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) corticoespinal para mitigar los síntomas en pacientes con ELA. Benussi et al. (2023), aplicaron tDCS sobre la corteza motora bilateral y la médula espinal cervical durante 20 minutos, 5 días a la semana, por dos semanas. En el grupo A recibió primero placebo y luego de seis meses tDCS, mientras que el grupo B recibió en ambas ocasiones tDCS; en este último grupo se encontró una menor disminución en la fuerza muscular medida por la escala MRC (Medical Research Council megascore) y se registró una mejor calidad de vida según las escalas ALSAQ-40 y EQ-VAS; aunque no hubo cambios en la escala ALSFRS-R, dada la tendencia positiva, los autores recomendaron realizar más investigaciones sobre este procedimiento.

## **Hallazgos de las revisiones**

Actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos en fase III sobre distintos fármacos en Estados Unidos (Wang et al., 2020), entre ellos: ácido tauroursodesoxicólico, masitinib, aceite de cannabidiol (CBD) y arimoclomol, este último es el único con resultados difundidos a través de una publicación científica; los autores encontraron que este fármaco no mejoró los resultados de eficacia en comparación con el grupo placebo (Benatar et al., 2024). Para el ácido tauroursodesoxicólico los resultados parciales no encuentran resultados positivos para esa terapia, pero se espera encontrar la publicación oficial en periodo futuro (Rare Daily Staff, 2024).

Según la revisión publicada por Kwon y Koh (2020), que detalla nuevas dianas terapéuticas relacionadas a la microglía y los astrocitos, se han estudiado los resultados del ensayo clínico para masitinib, un inhibidor de tirosina quinasa c-Kit, sin embargo, este ensayo es realizado junto a riluzol, por lo que no se puede evaluar el beneficio clínico del fármaco individualmente (Ketabforoush et al., 2023; Palomo et al., 2021). Otros fármacos inhibidores de la proteína quinasa, como fasudil y bosutinib están siendo estudiados aún en fases tempranas, en el ensayo ROCK-ALS y en un estudio fase I en Japón (Palomo et al., 2021) respectivamente. Finalmente, Kwon y Koh (2020), describieron a tocilizumab, un anticuerpo que inhibe la señalización del receptor de IL-6, que, en los resultados publicados por Milligan et al. (2021), no demostró diferencias clínicas significativas.

En la revisión de Corcia et al. (2021), se describe a deferiprona, un quelante de hierro, que aún se encuentra en fase de estudio, y ravulizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante con alta especificidad contra el componente C5 humano, que no desaceleró la progresión de la enfermedad (Genge et al., 2023).

Xu et al. (2021), presentan una revisión más amplia, y dentro de las terapias dirigidas a la autofagia, hay estudios realizados en animales que se espera que se completen en pacientes humanos: trehalosa, litio y

carbamazepina. Estos autores también mencionan terapias genéticas, siendo tofersen el más prometedor, sin embargo, este fármaco está dirigido netamente para la ELA familiar, por tanto, no es completa dentro de los objetivos de esa investigación. Tanto Xu et al. (2021), como Legare et al. (2022), mencionan al estudio CANALS para nabaximols, una combinación de THC (tetrahidrocannabinol) y CBD (cannadibiol) que es efectivo para reducir la espasticidad y el dolor mejorando la calidad de vida los pacientes con ELA. Riva et al. (2019), sin embargo, recomiendan la ejecución de estudios más grandes para validar esta terapia.

Hay tres revisiones que se enfocan netamente en describir o evaluar fármacos para ELA, (Jiang et al., 2022; Li y Bedlack, 2024; Tzeplaeff et al., 2023), entre ellos: pridopidina, ibudilast, RAPA-501 y BIIB105. Pridopidina es un agonista del receptor sigma-1 (S1R) que ya presenta resultados del estudio HEALEY ALS (fase II), se mostraron efectos beneficios en el habla y la mejoría clínica aumentando el tiempo de supervivencia para estos pacientes, se espera que estos resultados se complementen con el estudio fase III (Shefner et al., 2024).

Por su parte, ibudilast, un inhibidor de las citocinas proinflamatorias en las células gliales activadas aún está en fase de reclutamiento. RAPA-501 es una terapia de células T autólogas que en el estudio fase II si mostró un declive de la escala ALSFRS-R y de marcadores inflamatorios, se espera para julio del 2025 tener los resultados del estudio fase III para asegurar la eficacia de esta terapia. Por su parte, BIIB105 está diseñado para reducir el nivel de proteína Ataxin-2 en neuronas motoras pero los resultados del estudio se publicarán en julio del 2026 (Li y Bedlack, 2024).

Para finalizar con las revisiones, hay 5 nuevas dianas terapéuticas en las que se pueden buscar posibles terapias, Noor Eddin et al. (2024), mencionan que existen 15 estudios clínicos que muestran que los pacientes con ELA presentan disbiosis intestinal y el uso de prebióticos, probióticos y postbióticos como parte de la terapéutica, hay 7 estudios en animales que mostraron que cambios a nivel de la microbiota logran ralentizar la progresión de ELA, sin embargo, aún no hay estudios en humanos. Por su lado, los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), como adenosina y cannabinoides, tienen potencial como dianas terapéuticas al reducir la neuroinflamación (Bassani et al., 2022).

Mientras que las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) permiten identificar nuevos tratamientos personalizados para ELA esporádica y familiar, promoviendo la medicina de precisión (Ferraiuolo y Maragakis, 2021). Por último, la revisión de Hoxhaj et al. (2023), mencionan que el tratamiento sintomático y los cuidados paliativos también son importantes dianas terapéuticas que deben ser estudiadas en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

Los avances en terapias farmacológicas para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en distintas ramas terapéuticas, a comparación de riluzole y edavarona, prometen beneficios superiores; sin embargo, es necesario valorar los resultados de estudios fase III de los distintos fármacos estudiados.

Los nuevos tratamientos para ELA se agrupan en fármacos para disminuir el daño neuronal a través de distintos mecanismos y terapias en base de células madre, las terapias inmunológicas no fueron concluyentes en esta revisión.

La eficacia en cuanto a los nuevos tratamientos respecto a la progresión de la enfermedad, mejora de la supervivencia y calidad de vida, los más prometedores son metilcobalamina y las terapias con células madre, aunque los resultados deben analizarse en series más extensas de pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de esta revisión declaran no tener ningún conflicto de interés.

## FINANCIAMIENTO

No se ha recibido financiamiento o remuneración interna o externa para el desarrollo de esta revisión.

## REFERENCIAS

- Aizawa, H., Kato, H., Oba, K., Kawahara, T., Okubo, Y., Saito, T., Naito, M., Urushitani, M., Tamaoka, A., Nakamagoe, K., Ishii, K., Kanda, T., Katsuno, M., Atsuta, N., Maeda, Y., Nagai, M., Nishiyama, K., Ishiura, H., Toda, T., ... Kwak, S. (2022). Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 269(2), 885–896. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10670-y>
- Aktekin, M., y Uysal, H. (2020). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Turkish Journal Of Neurology*, 26(3). [https://jag.journalagent.com/tjn/pdfs/TJN\\_26\\_3\\_187\\_196%5BA%5D.pdf](https://jag.journalagent.com/tjn/pdfs/TJN_26_3_187_196%5BA%5D.pdf)
- Al-Chalabi, A., Shaw, P., Leigh, P. N., van den Berg, L., Hardiman, O., Ludolph, A., Aho, V. V., Sarapohja, T., y Kuoppamäki, M. (2019). Oral levosimendan in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(10), 1165. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320288>
- Andrew, A. S., Bradley, W. G., Peipert, D., Butt, T., Amoako, K., Piro, E. P., Tandan, R., Novak, J., Quick, A., & Pugar, K. D. (2021). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a regional United States case-control study. *Muscle & Nerve*, 63(1), 52–59. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.27085>
- Barczewska, M., Maksymowicz, S., Zdolińska-Malinowska, I., Siwek, T., y Grudniak, M. (2020). Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: an Original Study. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16(5), 922–932. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10016-7>
- Bassani, D., Pavan, M., Federico, S., Spalluto, G., Sturlese, M., y Moro, S. (2022). The Multifaceted Role of GPCRs in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A New Therapeutic Perspective? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/ijms23094504>
- Benatar, M., Hansen, T., Rom, D., Geist, M. A., Blaettler, T., Camu, W., Kuzma-Kozakiewicz, M., van den Berg, L. H., Morales, R. J., Chio, A., Andersen, P. M., Pradat, P.-F., Lange, D., Van Damme, P., Mora, G., Grudniak, M., Elliott, M., Petri, S., Olney, N., ... Levine, T. (2024). Safety and efficacy of arimocloamol in patients with early amyotrophic lateral sclerosis (ORARIALS-01): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 23(7), 687–699. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00134-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00134-0)
- Benussi, A., Cantoni, V., Grassi, M., Libri, I., Cotelli, M. S., Tarantino, B., Datta, A., Thomas, C., Huber, N., Kärkkäinen, S., Herukka, S.-K., Haapasalo, A., Filosto, M., Padovani, A., & Borroni, B. (2023). Cortico-spinal tDCS in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial followed by an open-label phase. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 16(6), 1666–1676. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.11.008>
- Berry, J. D., Cudkowicz, M. E., Windebank, A. J., Staff, N. P., Owegi, M., Nicholson, K., McKenna-Yasek, D., Levy, Y. S., Abramov, N., & Kaspi, H. (2019). NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, and biomarker results. *Neurology*, 93(24), e2294–e2305. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008620>



- Boros, B. D., Schoch, K. M., Kreple, C. J., & Miller, T. M. (2022). Antisense Oligonucleotides for the Study and Treatment of ALS. *Neurotherapeutics*, *19*(4), 1145–1158. [10.1007/s13311-022-01247-2](https://doi.org/10.1007/s13311-022-01247-2)
- Camu, W., Mickunas, M., Veyrone, J.-L., Payan, C., Garlanda, C., Locati, M., Juntas-Morales, R., Pageot, N., Malaspina, A., Andreasson, U., Kirby, J., Suehs, C., Saker, S., Maseguin, C., De Vos, J., Zetterberg, H., Shaw, P. J., Al-Chalabi, A., Leigh, P. N., ... Bensimon, G. (2020). Repeated 5-day cycles of low dose aldesleukin in amyotrophic lateral sclerosis (IMODALS): A phase 2a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, *59*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102844>
- Chen, P.-C., Hsieh, Y.-C., Huang, C.-C., & Hu, C.-J. (2020). Tamoxifen for amyotrophic lateral sclerosis: A randomized double-blind clinical trial. *Medicine*, *99*(22). [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/05290/tamoxifen\\_for\\_amyotrophic\\_lateral\\_sclerosis\\_\\_a.85.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/05290/tamoxifen_for_amyotrophic_lateral_sclerosis__a.85.aspx)
- Corcia, P., Beltran, S., Bakkouche, S. E., & Couratier, P. (2021). Therapeutic news in ALS. *Revue Neurologique*, *177*(5), 544–549. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.12.003>
- Corey, D. (2020, November 17). BrainStorm Announces Topline Results from NurOwn® Phase 3 ALS Study. *BrainStorm Cell Therapeutics*. <https://ir.brainstorm-cell.com/2020-11-17-BrainStorm-Announces-Topline-Results-from-NurOwn-R-Phase-3-ALS-Study>
- DailyMed. (2023, April 3). *RELYVRIO- sodium phenylbutyrate/taurursodiol powder, for suspension*. DailyMed. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=126747c4-39f3-4e20-8f3c-7b8596d8ba7d>
- Dalla Bella, E., Bersano, E., Antonini, G., Borghero, G., Capasso, M., Caponnetto, C., Chiò, A., Corbo, M., Filosto, M., Giannini, F., Spataro, R., Lunetta, C., Mandrioli, J., Messina, S., Monsurrò, M. R., Mora, G., Riva, N., Rizzi, R., Siciliano, G., ... Lauria, G. (2021). The unfolded protein response in amyotrophic later sclerosis: results of a phase 2 trial. *Brain*, *144*(9), 2635–2647. <https://doi.org/10.1093/brain/awab167>
- D'Antona, S., Caramenti, M., Porro, D., Castiglioni, I., & Cava, C. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diet Review. *Foods*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/foods10123128>
- Feldman, E. L., Goutman, S. A., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M. G., Shaw, P. J., & Sobue, G. (2022). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, *400*(10360), 1363–1380. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7)
- Ferraiuolo, L., & Maragakis, N. J. (2021). Mini-Review: Induced pluripotent stem cells and the search for new cell-specific ALS therapeutic targets. *Neuroscience Letters*, *755*, 135911. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135911>
- Gebrehiwet, P., Meng, L., Rudnicki, S. A., Sarocco, P., Wei, J., Wolff, A. A., Butzner, M., Chiò, A., Andrews, J. A., Genge, A., Hughes, D. A., Jackson, C. E., Lechtzin, N., Miller, T. M., & Shefner, J. M. (2023). Health utilities and quality-adjusted life years for patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving reldesemtiv or placebo in FORTITUDE-ALS. *Journal of Medical Economics*, *26*(1), 488–493. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2192588>
- Genge, A., van den Berg, L. H., Frick, G., Han, S., Abikoff, C., Simmons, A., Lin, Q., Patra, K., Kupperman, E., & Berry, J. D. (2023). Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Complement C5 Inhibitor, in Adults With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, *80*(10), 1089–1097. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2851>
- Gotkine, M., Caraco, Y., Lerner, Y., Blotnick, S., Wanounou, M., Slutsky, S. G., Chebath, J., Kuperstein, G., Estrin, E., Ben-Hur, T., Hasson, A., Molakandov, K., Sonnenfeld, T., Stark, Y., Revel, A., Revel, M., & Izrael, M. (2023). Safety and efficacy of first-in-man intrathecal injection of human astrocytes (AstroRx®) in ALS patients: phase I/IIa clinical trial results. *Journal of Translational Medicine*, *21*(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03903-3>
- Henderson, R. D., Agosti, J. M., McCombe, P. A., Thorpe, K., Heggie, S., Heshmat, S., Appleby, M. W., Ziegelaar, B. W., Crowe, D. T., y Redlich, G. L. (2021). Phase 1b dose-escalation, safety, and pharmacokinetic study of IC14, a monoclonal antibody against CD14, for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Medicine*, *100*(42). [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/10220/phase\\_1b\\_dose\\_escalation,\\_safety,\\_and.12.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/10220/phase_1b_dose_escalation,_safety,_and.12.aspx)
- Hoxhaj, P., Hastings, N., Kachhadia, M. P., Gupta, R., Sindhu, U., Durve, S. A., Azam, A., Auz Vinueza, M.



- J., B., Win, S. H., Rathod, D. C., & Afsar, A. P. (2023). Exploring Advancements in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Modalities and Future Prospects. *Cureus*, *15*(9), e45489. <https://doi.org/10.7759/cureus.45489>
- Iannitti, T., y Palmieri, B. (2011). Clinical and Experimental Applications of Sodium Phenylbutyrate. *Drugs in R & D*, *11*(3), 227–249. <https://doi.org/10.2165/11591280-000000000-00000>
- Jiang, J., Wang, Y., & Deng, M. (2022). New developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1054006. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.1054006/full>
- Ketabforoush, A., Faghihi, F., Azedi, F., Ariaei, A., Habibi, M. A., Khalili, M., Ashtiani, B. H., Joghataei, M. T., & Arnold, W. D. (2024). Sodium Phenylbutyrate and Tauroursodeoxycholic Acid: A Story of Hope Turned to Disappointment in Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment. *Clinical Drug Investigation*, *44*(7), 495–512. <https://doi.org/10.1007/s40261-024-01371-1>
- Ketabforoush, A. H. M. E., Chegini, R., Barati, S., Tahmasebi, F., Moghisseh, B., Joghataei, M. T., Faghihi, F., & Azedi, F. (2023). Masitinib: The promising actor in the next season of the Amyotrophic Lateral Sclerosis treatment series. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, *160*, 114378. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114378>
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Talbot, K., McDermott, C. J., Hardiman, O., Shefner, J. M., Al-Chalabi, A., Huynh, W., Cudkowicz, M., Talman, P., Van den Berg, L. H., Dharmadasa, T., Wicks, P., Reilly, C., & Turner, M. R. (2021). Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *17*(2), 104–118. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00434-z>
- Kwon, H. S., & Koh, S.-H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, *9*(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, *107*(3–4), 131–149. <https://doi.org/10.1159/000521683>
- Li, X., & Bedlack, R. (2024). Evaluating emerging drugs in phase II y III for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, *29*(2), 93–102. <https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2333420>
- Mandrioli, J., D’Amico, R., Zucchi, E., De Biasi, S., Banchelli, F., Martinelli, I., Simonini, C., Lo Tartaro, D., Vicini, R., Fini, N., Gianferrari, G., Pinti, M., Lunetta, C., Gerardi, F., Tarlarini, C., Mazzini, L., De Marchi, F., Scognamiglio, A., Sorarù, G., ... Cossarizza, A. (2023). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rapamycin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Communications*, *14*(1), 4970. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40734-8>
- Marvulli, R., Megna, M., Citraro, A., Vacca, E., Napolitano, M., Gallo, G., Fiore, P., & Ianieri, G. (2019). Botulinum Toxin Type A and Physiotherapy in Spasticity of the Lower Limbs Due to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Toxins*, *11*(7). <https://doi.org/10.3390/toxins11070381>
- Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European Journal of Neurology*, *27*(10), 1918–1929. <https://doi.org/10.1111/ene.14393>
- Mazzini, L., Gelati, M., Profico, D. C., Sorarù, G., Ferrari, D., Copetti, M., Muzi, G., Ricciolini, C., Carletti, S., Giorgi, C., Spera, C., Frondizi, D., Masiero, S., Stecco, A., Cisari, C., Bersano, E., De Marchi, F., Sarnelli, M. F., Querin, G., ... Group, on behalf of the A.-Nsc. T. S. (2019). Results from Phase I Clinical Trial with Intraspinal Injection of Neural Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Long-Term Outcome. *Stem Cells Translational Medicine*, *8*(9), 887–897. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0154>
- Mead, R. J., Shan, N., Reiser, H. J., Marshall, F., & Shaw, P. J. (2023). Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews Drug Discovery*, *22*(3), 185–212. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00612-2>
- Milligan, C., Atassi, N., Babu, S., Barohn, R. J., Caress, J. B., Cudkowicz, M. E., Evora, A., Hawkins, G. A., Wosiski-Kuhn, M., Macklin, E. A., Shefner, J. M., Simmons, Z., Bowser, R. P., & Ladha, S. S. (2021). Tocilizumab is safe and tolerable and reduces C-reactive protein concentrations in the plasma

- and cerebrospinal fluid of ALS patients. *Muscle & Nerve*, 64(3), 309–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mus.27339>
- Morimoto, S., Takahashi, S., Ito, D., Daté, Y., Okada, K., Kato, C., Nakamura, S., Ozawa, F., Chyi, C. M., Nishiyama, A., Suzuki, N., Fujimori, K., Kondo, T., Takao, M., Hirai, M., Kabe, Y., Suematsu, M., Jinzaki, M., Aoki, M., ... Okano, H. (2023). Phase 1/2a clinical trial in ALS with ropinirole, a drug candidate identified by iPSC drug discovery. *Cell Stem Cell*, 30(6), 766–780.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.04.017>
- Noor Eddin, A., Alfuwais, M., Noor Eddin, R., Alkattan, K., & Yaqinuddin, A. (2024). Gut-Modulating Agents and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients*, 16(5). <https://doi.org/10.3390/nu16050590>
- Obrador, E., Salvador, R., López-Blanch, R., Jihad-Jebbar, A., Vallés, S. L., & Estrela, J. M. (2020). Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants*, 9(9), 901. <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/9/901>
- Oki, R., Izumi, Y., Fujita, K., Miyamoto, R., Nodera, H., Sato, Y., Sakaguchi, S., Nokihara, H., Kanai, K., Tsunemi, T., Hattori, N., Hatanaka, Y., Sonoo, M., Atsuta, N., Sobue, G., Shimizu, T., Shibuya, K., Ikeda, K., Kano, O., ... Collaborators, J. E.-S. T. of U.-D. M. for A. L. S. (JETALS). (2022). Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 79(6), 575–583. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0901>
- Ortega-Hombrados, L., Molina-Torres, G., Galán-Mercant, A., Sánchez-Guerrero, E., González-Sánchez, M., & Ruiz-Muñoz, M. (2021). Systematic Review of Therapeutic Physical Exercise in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis over Time. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph18031074>
- Paganoni, S., Hendrix, S., Dickson, S. P., Knowlton, N., Macklin, E. A., Berry, J. D., Elliott, M. A., Maiser, S., Karam, C., Caress, J. B., Owegi, M. A., Quick, A., Wymer, J., Goutman, S. A., Heitzman, D., Heiman-Patterson, T. D., Jackson, C. E., Quinn, C., Rothstein, J. D., ... Cudkowicz, M. E. (2021). Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-aurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle y Nerve*, 63(1), 31–39. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mus.27091>
- Paganoni, S., Macklin, E. A., Hendrix, S., Berry, J. D., Elliott, M. A., Maiser, S., Karam, C., Caress, J. B., Owegi, M. A., Quick, A., Wymer, J., Goutman, S. A., Heitzman, D., Heiman-Patterson, T., Jackson, C. E., Quinn, C., Rothstein, J. D., Kasarskis, E. J., Katz, J., ... Cudkowicz, M. E. (2020). Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 383(10), 919–930. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916945>
- Paganoni, S., Quintana, M., Sherman, A. V., Vestrucci, M., Wu, Y., Timmons, J., Cudkowicz, M., & Consortium, the P. R. O.-A. A. L. S. C. T. (2023). Analysis of sodium phenylbutyrate and taurursodiol survival effect in ALS using external controls. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 10(12), 2297–2304. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/acn3.51915>
- Palomo, V., Nozal, V., Rojas-Prats, E., Gil, C., & Martinez, A. (2021). Protein kinase inhibitors for amyotrophic lateral sclerosis therapy. *British Journal of Pharmacology*, 178(6), 1316–1335. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bph.15221>
- Petrou, P., Kassis, I., Yaghmour, N. E., Ginzberg, A., & Karussis, D. (2021). A phase II clinical trial with repeated intrathecal injections of autologous mesenchymal stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *FBL*, 26(10), 693–706.
- Potenza, R. L., Armida, M., & Popoli, P. (2024). Can Some Anticancer Drugs Be Repurposed to Treat Amyotrophic Lateral Sclerosis? A Brief Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/ijms25031751>
- Povedano, M., Paipa, A., Barceló, M., Woodward, M. K., Ortega, S., Domínguez, R., Aragonés, M. E., Horrillo, R., Costa, M., & Páez, A. (2022). Plasma exchange with albumin replacement and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Neurological Sciences*, 43(5), 3211–3221. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05723-z>
- Rare Daily Staff. (2024, March 27). *TUDCA-ALS Late-Stage Trial in ALS Patients Fails*. Global Genes. <https://globalgenes.org/raredaily/tudca-als-late-stage-trial-in-als-patients-fails/>

- Riva, N., Mora, G., Sorarù, G., Lunetta, C., Ferraro, O. E., Falzone, Y., Leocani, L., Fazio, R., Comola, M., Comi, G., Formaglio, F., Rossi, P., Clerici, M., Falzone, Y. M., Pozzi, L., Martinelli, D., Cerri, F., Lopez, I. D., Martinelli-Boneschi, F., ... Chio, A. (2019). Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, *18*(2), 155–164. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30406-X)
- Rokade, A. V., Yelne, P., & Giri, A. (2022). Riluzole and edavarone: The hope against amyotrophic lateral sclerosis. *Cureus*, *14*(10). 10.7759/cureus.30035
- Salomon-Zimri, S., Pushett, A., Russek-Blum, N., Van Eijk, R. P. A., Birman, N., Abramovich, B., Eitan, E., Elgart, K., Beaulieu, D., Ennist, D. L., Berry, J. D., Paganoni, S., Shefner, J. M., & Drory, V. E. (2023). Combination of ciprofloxacin/celecoxib as a novel therapeutic strategy for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *24*(3–4), 263–271. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2119868>
- Shamsaei, G., Houshmand, F., Ahmadzadeh Deylami, A., Valizadeh, A., Rafie, S., & Moradi, M. (2023). The Efficacy and Safety of Intrathecal Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Study. *Adv Pharm Bull*, *13*(2), 361–367. <https://doi.org/10.34172/apb.2023.043>
- Sharygin, D., Koniaris, L. G., Wells, C., Zimmers, T. A., & Hamidi, T. (2023). Role of CD14 in human disease. *Immunology*, *169*(3), 260–270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/imm.13634>
- Shefner, J. M., Andrews, J. A., Genge, A., Jackson, C., Lechtzin, N., Miller, T. M., Cockroft, B. M., Meng, L., Wei, J., Wolff, A. A., Malik, F. I., Bodkin, C., Brooks, B. R., Caress, J., Dionne, A., Fee, D., Goutman, S. A., Goyal, N. A., Hardiman, O., ... Rudnicki, S. A. (2021). A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial Of Reldesemtiv In Patients With ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *22*(3–4), 287–299. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1822410>
- Shefner, J., Oskarsson, B., Cohen, Y., Chen, K., Leitner, M., Berry, J., Macklin, E., Chibnik, L., Pothier, L., Geva, M., Goldberg, P., Hayden, M., Paganoni, S., & Cudkowicz, M. (2024). Pridopidine for the Treatment of ALS—Results from the Phase 2 Healey ALS Platform Trial (S5.003). *Neurology*, *102*(17\_supplement\_1), 6524. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206526>
- Silva-Moraes, M. H., Bispo-Torres, A. C., Barouh, J. L., Lucena, P. H., Armani-Franceschi, G., Dorea-Bandeira, I., Vieira, F., Miranda-Scippa, Â., Quarantini, L. C., Lucena, R., & Bandeira, I. D. (2020). Suicidal behavior in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *277*, 688–696. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.066>
- Siwek, T., Jezierska-Woźniak, K., Maksymowicz, S., Barczewska, M., Sowa, M., Badowska, W., & Maksymowicz, W. (2020). Repeat administration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *26*, e927484-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.927484>
- Thonhoff, J. R., Berry, J. D., Macklin, E. A., Beers, D. R., Mendoza, P. A., Zhao, W., Thome, A. D., Triolo, F., Moon, J. J., & Paganoni, S. (2022). Combined regulatory T-lymphocyte and IL-2 treatment is safe, tolerable, and biologically active for 1 year in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, *9*(6), e200019. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200019>
- Tycińska, A., Gierlotka, M., Bugajski, J., Deja, M., Depukat, R., Gruchała, M., Grześk, G., Kasprzak, J. D., Kubica, J., Kuciewicz-Czech, E., Leszek, P., Płonka, J., Sobkowicz, B., Straburzyńska-Migaj, E., Wilk, K., Zawislak, B., Zymliński, R., & Stępińska, J. (2020). Levosimendan in the treatment of patients with acute cardiac conditions: an expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*, *78*(7–8), 825–834. <https://doi.org/10.33963/kp.15551>
- Tzeplaeff, L., Wilfling, S., Requardt, M. V., & Herdick, M. (2023). Current State and Future Directions in the Therapy of ALS. In *Cells* (Vol. 12, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12111523>
- Vallejo Camino, W. F., y Zambrano Robledo, S. J. (2019). *Manejo de secreciones bronquiales en pacientes adultos con esclerosis lateral amiotrófica*
- Van Tress, J. J. (2020). *Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients' Sociological Resilience, Self-Determination, and Decision-Making for Life-Sustaining Treatments* [Doctoral dissertation, Walden University].

<https://www.proquest.com/docview/2456893949?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>

- Wainger, B. J., Macklin, E. A., Vucic, S., McIllduff, C. E., Paganoni, S., Maragakis, N. J., Bedlack, R., Goyal, N. A., Rutkove, S. B., Lange, D. J., Rivner, M. H., Goutman, S. A., Ladha, S. S., Mauricio, E. A., Baloh, R. H., Simmons, Z., Pothier, L., Kassis, S. B., La, T., ... Cudkowicz, M. E. (2021). Effect of Ezogabine on Cortical and Spinal Motor Neuron Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 78(2), 186–196. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4300>
- Wang, G. Y., Rayner, S. L., Chung, R., Shi, B. Y., & Liang, X. J. (2020). Advances in nanotechnology-based strategies for the treatments of amyotrophic lateral sclerosis. *Materials Today Bio*, 6, 100055. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100055>
- Wood, H. (2021). Levosimendan fails to improve respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 17(11), 660. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00569-7>
- Xu, Q., Cho, J., Ben Chaouch, Z., & Lo, A. W. (2023). Incorporating patient preferences and burden-of-disease in evaluating ALS drug candidate AMX0035: a Bayesian decision analysis perspective. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 24(3–4), 281–288. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2136994>
- Xu, X., Shen, D., Gao, Y., Zhou, Q., Ni, Y., Meng, H., Shi, H., Le, W., Chen, S., & Chen, S. (2021). A perspective on therapies for amyotrophic lateral sclerosis: can disease progression be curbed? *Translational Neurodegeneration*, 10(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00250-5>
- Yamashita, T., Nakano, Y., Sasaki, R., Tadokoro, K., Omote, Y., Yunoki, T., Kawahara, Y., Matsumoto, N., Taira, Y., Matsuoka, C., Morihara, R., & Abe, K. (2023). Safety and Clinical Effects of a Muse Cell-Based Product in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Cell Transplantation*, 32, 09636897231214370. <https://doi.org/10.1177/09636897231214370>