

Manejo multidisciplinario y avances terapéuticos en la esclerosis lateral amiotrófica

JOSÉ MANUEL MATAMALA^{1,2,3,4,5,6}, JAVIER MORENO-ROCO^{1,2,3},
IGNACIO ACOSTA^{1,2,3,6}, RICARDO HUGHES⁷,
PATRICIA LILLO⁸, JUAN CARLOS CASAR⁹,
NICHOLAS EARLE^{10,11}

Multidisciplinary care and therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that mainly affects the motor system, resulting in progressive weakness and muscle wasting. Despite the tremendous advances in physiopathological and clinical characterization, we do not have a curative treatment yet. The progressive and fatal course of ALS makes its management particularly complex and challenging given the diversity of symptoms presenting during the disease progression. The main goal in the treatment of ALS patients is to minimize morbidity and maximize the quality of life. Currently, a series of therapeutic interventions improve the quality of life and prolong survival, including multidisciplinary care, respiratory management, and disease-modifying therapy. Within the supportive interventions, weight maintenance through nutritional and metabolic support is critical. In addition, the management of neuropsychiatric manifestations and preservation of communicative capacity before speech loss are also crucial. Lastly, early palliative care intervention is essential to optimize symptomatic management. Anticipatory guidelines to face the inevitable patient deterioration should be devised. This article updates the main therapeutic strategies used in these patients, including evolving clinical trials with promising novel therapies.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1633-1646)

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Clinical Trial; Patient Care Team; Quality of Life; Survival.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las motoneuronas superiores (MNS) e inferiores (MNI), generando progresivamente debilidad y atrofia muscular. Clínicamente, presenta una gran variabilidad en su forma de presentación

y progresión, con una sobrevida media de 3 a 5 años¹.

La clínica y anatomía patológica de la ELA comenzó a ser descrita en forma bastante clara desde el siglo XIX. Histológicamente, se caracteriza por la pérdida de las MNS en la capa V de la corteza

¹Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Traslacional – NODO Lab, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA) Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Neurología y Psiquiatría, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico de Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁸Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁹Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

¹⁰Servicio de Neurología, Neurocirugía y Neurorradiología Intervencional, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

¹¹Corporación de Investigación de Neurología de Santiago (CINSAN). Santiago, Chile.

Fuente de apoyo financiero: FONDECYT Regular N° 1201225.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 7 de septiembre de 2022, aceptado el 11 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:

Dr. José Manuel Matamala MD, PhD
Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Traslacional - NODO Lab, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
Avenida Salvador 486, Providencia. Santiago, Chile.
jm_matamala@med.uchile.cl

motora y de las MNI en los núcleos motores del tronco cerebral y asta anterior de la médula espinal². Los mecanismos patogénicos relacionados a la neurodegeneración en la ELA son múltiples y complejos. Las alteraciones en la proteostasis, el metabolismo del ARN, junto a noxas como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación, son los principales mecanismos reconocidos a la fecha³.

Los síntomas motores, como la debilidad y atrofia muscular, se presentan habitualmente de forma focal y asimétrica, siguiendo un patrón de diseminación progresivo y contiguo hacia contralateral o en el eje craneocaudal¹. También existe una serie de manifestaciones extra-motoras, tales como síntomas cognitivos-conductuales y psiquiátricos, los cuales explican junto a los síntomas motores la elevada heterogeneidad fenotípica de la enfermedad (Figura 1)^{1,3}.

Bases generales del manejo clínico de la ELA

Realizar un diagnóstico precoz, lo que incluye un eficiente descarte de diagnósticos diferenciales, es fundamental para avanzar en la toma de decisiones acerca del manejo clínico de la ELA. Pese a que el enfoque es principalmente paliativo, basado en medidas de soporte con énfasis en la autonomía y calidad de vida, es recomendable que las intervenciones terapéuticas se basen en la mejor evidencia clínica, la cual se actualiza constantemente.

1. Diagnóstico precoz y su importancia

La forma clásica de realizar el diagnóstico se basa en: la detección clínica y electrofisiológica del compromiso de las MNS y MNI, presentes concomitantemente, en diferentes segmentos cor-

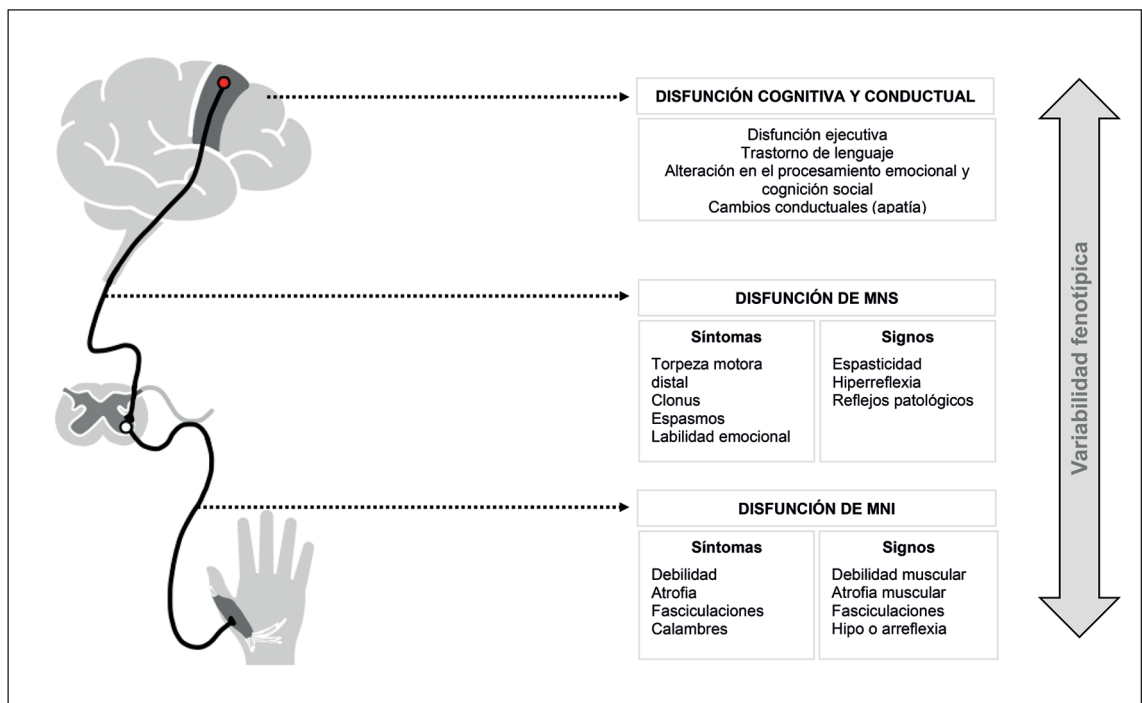


Figura 1. Manifestaciones clínicas en ELA. El espectro de presentación clínica de la ELA depende principalmente de las manifestaciones de disfunción de las MNS y/o MNI, que varían, de un paciente a otro, en localización y magnitud. Puede haber inicialmente un compromiso preferente de alguna de ellas, sin embargo, con el avance de la enfermedad es común la afectación de ambas. La dificultad para poder objetivar la presencia de disfunción de la MNS es una limitación clínica para el diagnóstico. La presencia de manifestaciones cognitivas y conductuales es común durante el trascurso de la enfermedad, presentándose demencia frontotemporal en el 15% de los pacientes. La figura ejemplifica la variabilidad fenotípica de la enfermedad, la cual está dada en parte por el disfunción variable de la MNS y MNI, junto con el compromiso extramotor. ELA, esclerosis lateral amiotrófica; MNS, motoneurona superior; MNI, motoneurona inferior.

porales (bulbar, cervical, torácico y lumbosacro); confirmar el curso progresivo de la enfermedad; y la exclusión de diagnósticos alternativos. Para representar estos principios se formuló los criterios de El Escorial el año 1994 y su versión modificada en el 2000^{4,5}, en los cuales mientras más segmentos corporales estuviesen comprometidos, mayor sería la certeza diagnóstica, la que podría ser clasificada

en categorías como posible, probable y definitiva. Su sensibilidad, sin embargo, está lejos de ser óptima, por lo que en el año 2008 se publicaron los nuevos criterios de Awaji-Shima, que homologaron los hallazgos clínicos de disfunción de MNI con los hallazgos electrofisiológicos, aumentando discretamente la sensibilidad diagnóstica principalmente en ELA de inicio bulbar⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos en ELA

Criterios diagnósticos	ELA definitiva	ELA probable	ELA probable con apoyo de laboratorio	ELA posible	ELA sospecha
El Escorial (1993)	Signos de compromiso de MNS y MNI en tres regiones corporales	Signos de compromiso de MNS y MNI en al menos dos regiones corporales con signos MNS rostrales a los de MNI		Signos de compromiso de MNS y MNI en un segmento o sólo signos de MNS en dos o más regiones o signos de MNI rostrales a los signos de MNS	Signos de compromiso de MNI.
Airlie House (2000)	Signos de compromiso de MNS y MNI en la región bulbar y al menos dos regiones espinales o signos de MNS en al menos dos regiones espinales y signos de MNI en 3 segmentos espinales	Signos de compromiso de MNS y MNI en al menos dos regiones, con signos de MNS rostral a los de MNI	Evidencia clínica de signos de compromiso de MNS y MNI en sólo una región o sólo signos MNS en una región y evidencia de compromiso electrofisiológico de MNI en al menos dos regiones	Signos de compromiso de MNS y MNI en sólo una región o sólo signos de MNS en dos o más regiones o signos MNI rostrales a los de MNS	
Awaji-Shima (2008)	Evidencia clínica o electrofisiológica de compromiso MNS y MNI en la región bulbar y al menos dos regiones espinales o signos de compromiso de MNS y MNI en tres regiones espinales	Evidencia clínica o electrofisiológica de compromiso MNS y MNI en al menos dos regiones, con signos de compromiso de MNS rostrales a los signos MNI		Evidencia clínica o electrofisiológica de compromiso MNS y MNI en una región o signos de compromiso de MNS en dos o más regiones o signos de MNI rostrales a los signos MNI	
Los criterios de Gold Coast no clasifican a los pacientes en las categorías definidas previamente					
Gold Coast* (2020)	a) Compromiso motor progresivo documentado por historia clínica o evaluación clínica repetida, con función motora previa normal	b) Presencia de signos de compromiso de MNS y MNI en al menos una región corporal (con disfunción MNS y MNI evidenciada en la misma región corporal si una sola región del cuerpo está comprometida) o compromiso de MNI en al menos dos regiones		c) Estudios de laboratorio, imágenes y electrofisiología que excluyan un diagnóstico alternativo	

Los criterios diagnósticos de la ELA han presentado variaciones en el tiempo de acuerdo con la evidencia clínica y fisiopatológica disponible en cada período. Cada revisión y nueva propuesta se ha planteado con el fin de mejorar la sensibilidad y/o especificidad diagnóstica para las distintas formas de ELA, así como también para evitar el retraso diagnóstico. En esta tabla se muestran los distintos criterios diagnósticos que han sido propuestos para la ELA. Cabe indicar que hasta los Criterios de Awaji-Shima (2008), los pacientes se ordenaban en categorías clínicas de certeza diagnóstica según los hallazgos clínicos y/o electrofisiológicos encontrados, sin embargo, dichas categorías se suprimieron en la propuesta de los nuevos criterios diagnósticos de Gold Coast (2020). ELA, esclerosis lateral amiotrófica; MNS, motoneurona superior; MNI, motoneurona inferior. *Según los criterios de Gold Coast para el diagnóstico de ELA se debe cumplir con a + b + c.

Esta aproximación tiene varias debilidades, entre las que se cuentan el retraso observado para hacer el diagnóstico definitivo (una media de 14 meses desde el inicio sintomático), la exclusión de 40% a 60% de pacientes en ensayos clínicos y su bajo rendimiento frente a algunos fenotipos atípicos. Hasta 10% de los pacientes fallecen sin cumplir los criterios diagnósticos⁷.

Adicionalmente, las categorías diagnósticas son de aplicación compleja y carecen de impacto pronóstico. El 2019 se propuso un nuevo conjunto de criterios simplificados, los Criterios de Gold Coast⁸, con una mejor sensibilidad y especificidad en casos atípicos, por lo que su uso, tanto en el contexto clínico como de investigación, ha sido recomendado⁹.

2. Intervenciones basadas en la evidencia

Pese a amplios esfuerzos de investigación, la falta de conocimiento acabado acerca de la patogenia sumado a la heterogeneidad clínica de la enfermedad, han contribuido a la escasez de trata-

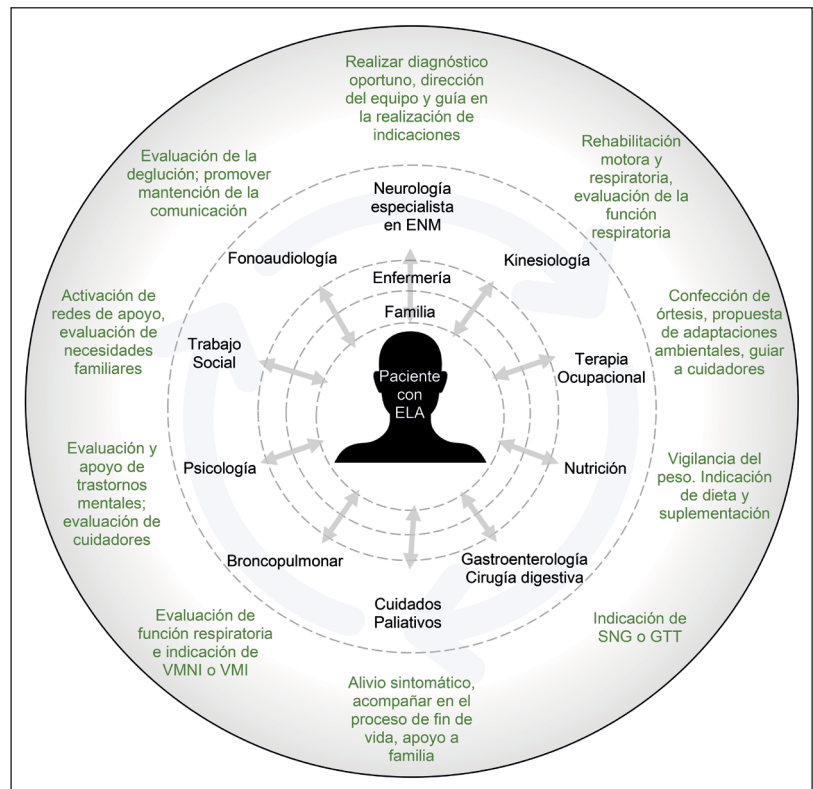
mientos neuroprotectores. Existen intervenciones que, con distintos grados de evidencia clínica, han mostrado un efecto favorable en mejorar la calidad de vida y/o sobrevida de los pacientes, y que han sido recomendadas por guías clínicas¹⁰. Entre éstas se cuentan:

2.1 Cuidados Multidisciplinarios

La progresión clínica de la enfermedad produce una amplia variedad de síntomas que generan deterioro físico, psicológico, social y espiritual, llevando a una significativa disminución en la calidad de vida. Por lo anterior, hace algunas décadas se comenzó a plantear una estrategia de cuidados entregados por un equipo multidisciplinario coordinado para abordar mejor la complejidad de los problemas médicos, discapacidades funcionales y consideraciones psicosociales de los pacientes y sus cuidadores (representados en la Figura 2).

Un meta-análisis reciente mostró que los pacientes que recibían estos cuidados multidisciplinarios, comparados con los atendidos en policlínicos

Figura 2. Modelo de organización de cuidados multidisciplinarios en ELA. Este modelo facilita la colaboración entre distintos profesionales de la salud y permite una toma de decisiones personalizadas. Se esquematiza cómo las distintas especialidades circundan al paciente y a su familia y cómo éstas se nutren de las respuestas que tiene el paciente con cada intervención con el fin de proponer alternativas. ELA, esclerosis lateral amiotrófica; ENM, enfermedades neuromusculares; VMI, ventilación mecánica invasiva; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; SNG, sonda nasogástrica; GTT, gastrostomía.



generales de Neurología, presentaron una sobrevida más larga. Los datos sobre la calidad de vida son más acotados, pero podría haber un beneficio, principalmente en salud mental¹¹. También se ha descrito una menor frecuencia de ingresos hospitalarios, los que tienden a ser más planificados y con estadías más cortas¹². Basados en estas consideraciones, actualmente los cuidados multidisciplinarios se consideran el estándar de atención.

2.2 Manejo de la disfunción respiratoria

La disfunción respiratoria es un factor de mal pronóstico y se relaciona con la causa de muerte en la mayoría de los pacientes¹³. La debilidad neuromuscular respiratoria puede llevar a hipoventilación e insuficiencia respiratoria de tipo restrictiva¹⁴. Los síntomas de hipoventilación nocturna son muchas veces los que primero aparecen, incluyendo cefalea matutina, hipersomnolencia diurna, fatiga general y pesadillas.

Es recomendable hacer un seguimiento activo con medición de parámetros respiratorios objetivos periódicamente. La capacidad vital forzada (CVF) es la medición más utilizada, pero es poco sensible para la detección de insuficiencia respiratoria temprana y puede ser técnicamente compleja en pacientes con debilidad bulbar grave. Otras variables respiratorias incluyen la presión inspiratoria máxima (PIM), presión espiratoria máxima (PEM), presión inhalatoria nasal máxima (PINM), saturometría nocturna y, con menos frecuencia, gases en sangre arterial. Un estudio mostró que el flujo máximo espiratorio y la PINM son medidas complementarias a la CVF que podría optimizar el manejo de pacientes con síntomas respiratorios¹⁵. Recientemente, la incorporación del ultrasonido midiendo el grosor diafragmático como medida de correlación de disfunción ventilatoria, ha mostrado resultados prometedores¹⁶.

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI), probablemente por su efecto al reducir el gasto energético asociado a la respiración, ha proporcionado un contundente beneficio en términos de mejorar los síntomas, calidad de vida y prolongar la sobrevida de los pacientes, siendo parte fundamental del arsenal del tratamiento respiratorio¹⁷. Las recomendaciones actuales para el inicio de la VMNI se muestran en la Figura 3¹⁸. Los dispositivos de presión de vía aérea positiva de dos niveles (Bi-PAP) son la terapia de apoyo ventilatorio de elección. La selección cuidadosa de interfaces, la

configuración apropiada de los modos de ventilación y la mantención del control de secreciones son cruciales para la optimización de esta terapia¹⁹. Sin embargo, hasta 30% de los pacientes no la toleran debido a ansiedad, labilidad emocional, sialorrea, claustrofobia o dolor²⁰.

El soporte ventilatorio invasivo (VMI) no necesariamente debe ser la continuación de la VMNI, pero puede constituir una opción para los pacientes con disfunción bulbar grave y/o deterioro a pesar del uso de VMNI, especialmente en pacientes con deterioro respiratorio precoz y relativamente buena funcionalidad. Sin embargo, hay que considerar que a pesar de que la VMI puede prolongar la sobrevida, esta intervención puede llevar a un desmedro de la calidad de vida, aumento en la comorbilidad neuropsiquiátrica y disfunción en la dinámica familiar. Se recomienda el uso de cánulas de traqueotomía sin balón inicialmente, dado su menor perfil de complicaciones²¹, y, para pacientes con buena función bulbar, el uso de una válvula de fonación. El uso de VMI posiblemente está influido por factores culturales y socioeconómicos ya que en EE.UU. y Europa es utilizada por 3-5% de los pacientes, en comparación a países como Japón o Corea del Sur que llega a 30%¹⁸.

2.3 Terapias modificadoras de la enfermedad

En la actualidad existen dos terapias farmacológicas que han sido aprobadas por agencias regulatorias internacionales en base a estudios clínicos fase 3 y que se consideran como modificadoras de enfermedad: el riluzol y el edaravone.

El riluzol es un inhibidor de la liberación de glutamato y modulador de los canales de Na⁺ que actúa, probablemente, mediante la modulación de la excitotoxicidad y excitabilidad neuronal. Una revisión sistemática confirmó que su uso se asocia a una modesta prolongación de la sobrevida en 2-3 meses²², sin embargo, podría existir un beneficio de hasta 19 meses en pacientes con deterioro funcional moderado e inicio bulbar²³. Un análisis más reciente de los estudios farmacológicos originales de fase 3, clasificó a los pacientes según estadios clínicos, y sugiere que el beneficio de sobrevida se explicaría por la prolongación de las etapas más avanzadas²⁴. Si bien tendría un beneficio relativamente modesto en la sobrevida de los pacientes, su uso ha sido recomendado tras análisis de costo-efectividad en el Reino Unido²⁵.

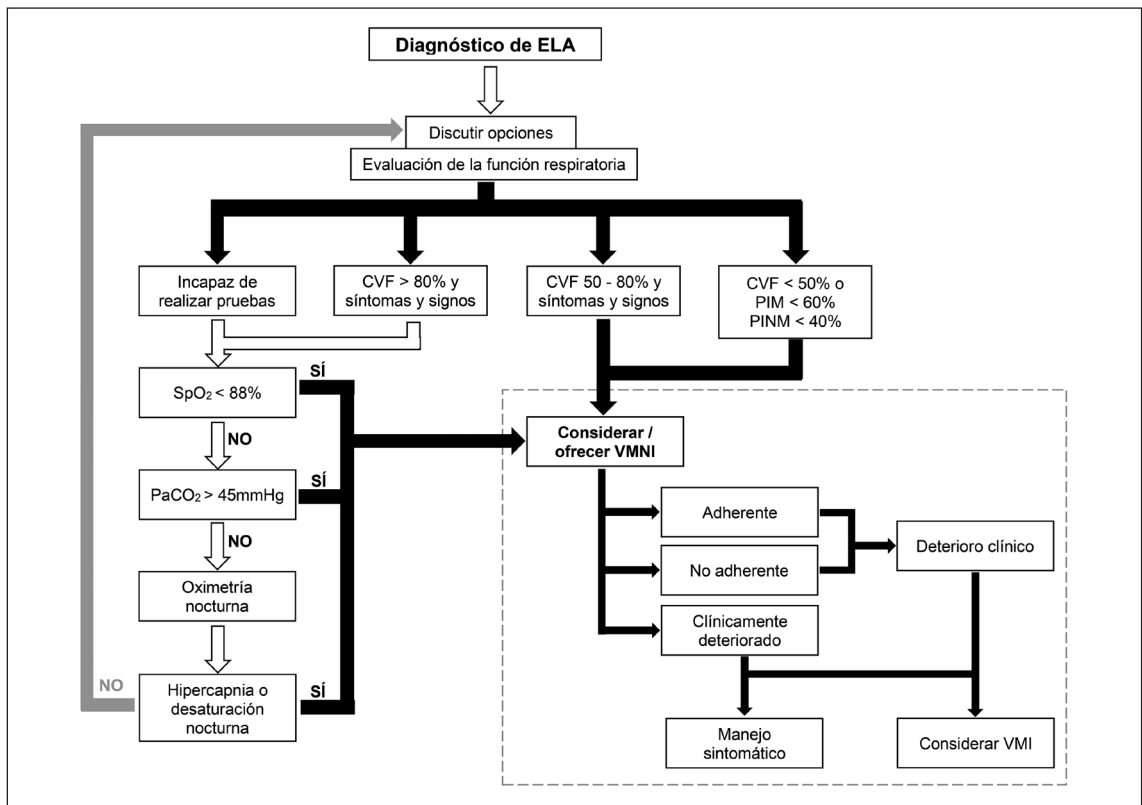


Figura 3. Evaluación de la función respiratoria y terapias de apoyo ventilatorio. Este esquema muestra cómo el manejo de la disfunción respiratoria es escalonado y se basa en una serie de parámetros clínicos y/o de laboratorio. ELA, esclerosis lateral amiotrófica; CVF, capacidad vital forzada; PIM, presión inspiratoria máxima; PINM, presión inhalatoria nasal máxima; SpO_2 , saturación parcial de oxígeno; $PaCO_2$, presión arterial de dióxido de carbono; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; VMI, ventilación mecánica invasiva.

El edaravone, una pequeña molécula que elimina radicales libres de peróxido y peroxinitrito, demostró ser seguro y eficaz en reducir la tasa de progresión de la enfermedad durante un seguimiento de seis meses. Fue aprobado para ser usado en ELA por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) en 2017, pero no por la Agencia Europea de Medicamentos. Recientemente, un estudio de cohorte multicéntrico observacional realizado en población europea no demostró beneficio del edaravone, generando significativas dudas sobre su real utilidad en población caucásica²⁷. Finalmente, el año 2020 se publicó un ensayo clínico randomizado, multicéntrico y doble ciego en pacientes con ELA definitiva que demostró que la combinación de fenibutirato de sodio y ácido tauroursodeoxicólico reducía el deterioro

funcional de pacientes con ELA²⁸, pudiendo tener un efecto positivo en la supervivencia (de hasta 6,5 meses) de acuerdo con lo sugerido en el estudio de extensión²⁹. Actualmente se está a la espera del estudio clínico fase 3 que confirme estos hallazgos.

3. Medidas de soporte general

Existe menor evidencia para la mayoría de las intervenciones y fármacos que se utilizan como medidas enfocadas en la calidad de vida, y que variarán según la presentación clínica del paciente y la evolución de la enfermedad. En las primeras etapas de la ELA, los objetivos son maximizar la funcionalidad, promover la independencia y manejar los síntomas. En cambio, en etapas más avanzadas los soportes están destinados a generar alivio sintomático.

La terapia física con ejercicios aeróbicos y de resistencia está indicada como parte del manejo multidisciplinario, sin una evidencia contundente y su indicación se basa en el potencial beneficio que tiene en otras enfermedades neuromusculares³⁰.

Existen guías clínicas que permiten hacer recomendaciones generales sobre el uso de algunas de estas intervenciones^{10,31}. Aunque el tratamiento médico para algunos síntomas puede no ser siempre eficaz, el reconocimiento temprano de éstos permite brindar apoyo, educación y estrategias de afrontamiento. La Tabla 2 muestra los fármacos e intervenciones más utilizadas.

3.1 Apoyo nutricional

La desnutrición y la pérdida de peso significativa son factores de mal pronóstico³². Sus causas son multifactoriales, e incluyen una disminución en la ingesta alimentaria, aumento en la tasa metabólica o comorbilidades que alteran el estado metabólico³³. El apoyo nutricional incluye la evaluación sistemática del peso corporal, la entrega de una dieta con suplementación, así como evaluar y manejar la disfagia, y entregar ayudas funcionales como cubiertos especializados. El mantenimiento del peso a través del apoyo nutricional y metabólico es fundamental y se debe promover el uso de la alimentación oral mientras sea segura.

(i) Nutrición enteral

Esta debe ser ofrecida precozmente cuando se ha producido una pérdida de peso significativa (incluso desde la pérdida de 5% del peso basal) o cuando la ingesta oral es insegura. Puede iniciarse mediante sonda nasogástrica o mediante la instalación de una gastrostomía, de forma endoscópica percutánea (GEP), inserción radiológica percutánea (IRG) o endoscópica guiada por imágenes (GGI)³⁴. Si se escoge la sonda nasogástrica debiera utilizarse por un período máximo de 4 a 6 semanas, dado su incomodidad, el riesgo de reflujo gastroesofágico y desplazo accidental causando aspiración, y a que se asocia a más complicaciones que la instalación de una gastrostomía³⁵. Respecto a la alimentación por gastrostomía, no existe evidencia que permita comparar diferencias en sobrevida o tolerancia entre los distintos métodos, y la elección a menudo se guía por práctica y experiencia del

equipo clínico. La GEP es el método preferido, pero al requerir sedación, se recomienda realizar en pacientes con una CVF > 50% del predicho para evitar el riesgo de aspiración³⁶. En el caso contrario se prefiere la IRG dado que no requiere sedación ni supino. De manera similar, la GGI utiliza una sedación mínima y se puede realizar junto con VMNI, sin embargo, requiere de un operador entrenado³³.

(ii) Nutrición parenteral

Cuando existe una disfunción crónica del tracto gastrointestinal o una limitación anatómica, la nutrición enteral está contraindicada. En estos casos, está indicada la nutrición parenteral domiciliaria como apoyo nutricional a largo plazo. Sin embargo, es una aproximación poco utilizada en la práctica clínica.

3.2 Comunicación

Entre un 80 y 95% de los pacientes con ELA se verán enfrentados a problemas de comunicación con su voz en algún punto de la enfermedad. Los déficits del habla y el lenguaje se asocian con dificultades en el manejo clínico y una disminución de la calidad de vida³⁷. Los fonoaudiólogos proporcionan herramientas para preservar la comunicación durante el mayor tiempo posible. Estas intervenciones van desde la escritura en una pizarra hasta dispositivos electrónicos que, siendo controlados por el movimiento ocular, emiten sonidos desde un banco de voz o desde una fuente de frases pregrabadas³⁸.

3.3 Manejo neuropsiquiátrico

Los síntomas neuropsiquiátricos inciden negativamente en la calidad de vida y están asociados a un peor pronóstico y a una disminución de la capacidad funcional, generando angustia y carga para cuidadores. Lamentablemente son poco explorados en los ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual³⁹.

Cerca del 50% de los pacientes con ELA desarrollan algún grado de deterioro cognitivo o conductual, y 15% cumple criterios clínicos de demencia frontotemporal³⁷. Su tratamiento es complejo, pero puede intentarse el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina⁴⁰. Otros síntomas psicológicos comunes son la depresión (11% a 75%), ansiedad (hasta 33%) y fatiga (75% a 83%)³⁹. No hay ensayos clínicos de

Tabla 2. Terapias de primera y segunda línea para el manejo sintomático de pacientes con ELA

Síntomas	Terapia(s) de primera línea	Terapia(s) de segunda línea	Otras terapias	Comentarios
<i>Vía aérea y sistema respiratorio</i>				
Sialorrea	Amitriptilina (25-75 mg c/d VO) Atropina 1%, gotas oftálmicas (1-4 gotas c/ 4-6 h, VO)	Aspiración de secreciones Toxina botulínica A Escopolamina Nortriptilina	Glicopirrolato NBZ con solución salina Irradiación parótdica	
Saliva espesa y secreciones bronquiales	Aumento de ingesta hídrica Humidificador Evitar respiración bucal Carbocisteína (250-750 mg c/ 6 h VO)	Anticolinérgicos Propranolol / metoprolol Dispositivos de succión	Disminuir consumo de café y alcohol. Piña, papaya, manzana, jugo de limón	
Tos ineficaz	Kinesioterapia respiratoria	Dispositivos de insuflación y exhalación		
Hipoventilación y disnea	Posicionamiento semisentado VMNI-Bi-PAP Inmunizaciones	Traqueostomía	Manejo paliativo de la disnea: Morfina (2,5 mg c/4-6 h VO; 0,5 mg c/h SC) Benzodiazepinas	Cuidados paliativos
<i>Sistema musculoesquelético y movilización</i>				
Calambres / fasciculaciones	Fisioterapia, elongación, masoterapia, hidroterapia	Carbamazepina (600-1.200 mg c/d VO) Magnesio (200-400 mg c/d VO)	Gabapentina, pregabalina, quinina, mexilatina	El agua tónica podría ser útil en disminuir síntomas
Espasticidad	Terapia ocupacional Fisioterapia Hidroterapia	Baclofeno (5 mg 2 a 3 veces c/d VO, máx.: 80 mg diarios) Tizanidina (2 mg c/12 h VO, máx.: 24 mg diarios)	Clonazepam, dantroleno, toxina botulínica A	
Contracturas musculares	Kinesioterapia, higiene articular. Tope antiequino, férula, etc.	Antiespásticos		
Cuello caído	Collar cervical	Silla neurológica	Opioides	Considerar manejo de otras causas de dolor
Dolor (musculo-esquelético, úlceras por presión, etc)	Fisioterapia Terapia ocupacional Cambio de posición frecuente Colchón antescaras	Paracetamol AINEs Infiltración local (ej. corticoides)		
Actividades de la vida diaria	Modificación de vestimenta (ej. velcro, buzo, etc.) Uso de órtesis ("foot-up") Modificación de utensilios Baño portátil	Bastón Andador Silla de ruedas		

<i>Síntomas Gastrointestinales</i>					
Disfagia	Cambio en consistencia de alimentos Prevención de aspiración Posicionamiento cervical	Gastrostomía SNG (medida temporal)	Considerar GTT precoz. Permite la alimentación mixta oral-enteral		
Constipación	Incrementar consumo de agua y fibra Optimizar movilización Baño portátil	Lactulosa Polietilenglicol	Asegurar adecuada hidratación	Enema Manejo general de fecaloma	
<i>Síntomas neuropsiquiátrica</i>					
Trastorno del ánimo	Evaluación psicológica y psicoterapia Apoyo espiritual	Antidepresivos tricíclicos (en particular si hay sialorrea y/o urgencia miccional) ISRS			
Afecto pseudobulbar	Dextrometorfano/quinidina (20/10 mg c/d por 7d y luego c/12 h VO). Amitriptilina (10-150 mg c/d VO)	ISRS	Evitar el uso de dextrometorfano/quinidina en pacientes con antecedentes cardiovasculares dado que prolonga el intervalo QT		
<i>Otros síntomas</i>					
Incontinencia urinaria	Amitriptilina (25-75mg / d VO)	Oxibutinina Tolterodina	La baja movilidad puede agravarlo	Sondeo vesical	
Disartria	Lenguaje escrito Tableros de abecedario Dispositivos electrónicos	Dispositivos de seguimiento ocular			
Insomnio	Higiene del sueño Corregir causas modificables (dolor, sialorrea, disnea, etc.) Evaluación del ánimo	Amitriptilina (en particular si hay sialorrea) Hipnóticos (precaución, pueden agravar hipoventilación)			

Se describen fármacos e intervenciones utilizadas como primera y segunda línea, con su posología correspondiente. AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; Bi-PAP, presión de vía aérea positiva de dos niveles; CV, cardiovasculares; GTT, gastrostomía; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; VO, vía oral; SL, sublingual; SC, subcutánea; d, día; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; NBZ, nebulización.

fármacos en esta área, y la elección terapéutica depende del perfil de efectos secundarios. Evaluar estos síntomas y discutirlos con los cuidadores y familiares del paciente es de gran relevancia para la toma de decisiones clínicas.

Alrededor del 50% de los pacientes con ELA puede presentar un síndrome pseudo-bulbar, que corresponde a un trastorno de expresión emocional involuntaria, caracterizado por labilidad emocional, risa y llanto patológicos. En 2012 la FDA aprobó el tratamiento con dextrometorfano/quinidina, el cual reduce la frecuencia y severidad de los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes⁴¹.

3.4 Cuidados paliativos

La eficacia de los cuidados paliativos está determinada por la calidad de la atención brindada desde las primeras etapas de la enfermedad⁴² y este enfoque es central a la aproximación que deben tener todos los profesionales de la salud involucrados en la continuidad del cuidado de los pacientes con ELA. Existe evidencia consistente en enfermedades catastróficas de que la discusión temprana de los cuidados paliativos es beneficiosa, no genera daños y tiene un potencial ahorro de costos para el sistema de salud⁴³. El mal control de los síntomas es la principal causa de angustia en el momento de la muerte, y éstos podrían ser aliviados al implementarse una práctica de cuidados paliativos adecuada y estructurada antes de las etapas finales de la enfermedad. Debido a lo anterior y a las complejidades del manejo de la ELA avanzada, se recomienda que los servicios especializados de cuidados paliativos estén involucrados de forma temprana y durante toda la enfermedad, prestando apoyo incluso durante el proceso de duelo.

Ensayos clínicos y otras terapias en evolución

Los ensayos clínicos en ELA se han desarrollado de una manera costosa e ineficiente, al utilizar un enfoque secuencial que limita la velocidad en la que se puede evaluar el efecto de las terapias debido a la capacidad finita de ensayos desarrollables en términos de personal, infraestructura y pacientes; en vez de ello, se propone la necesidad de diseñar ensayos novedosos que permitan la evaluación de múltiples terapias con un grupo

placebo común⁴⁴. En la Tabla 3 se muestran los principales ensayos clínicos farmacológicos en desarrollo, así como resultados experimentales obtenidos al utilizar terapias con células madre y terapia génica.

Pronóstico

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la ELA, esta enfermedad sigue siendo fatal. La mediana de supervivencia es de 3 a 5 años, con una importante dispersión. Alrededor de 25% de los pacientes vive más de 5 años y hasta 10% más de 10 años. No existe en la actualidad un modelo que permita hacer una predicción pronóstica certera para la práctica clínica. Se conocen, sin embargo, diversos factores que individualmente se asocian a una menor supervivencia, como lo son el inicio bulbar, una edad tardía de inicio, el diagnóstico de ELA definitivo o una rápida progresión clínica, el deterioro de la función respiratoria, la asociación con demencia frontotemporal y la expansión del hexanucleótido G4C2 en el gen *C9orf72*¹⁵.

Conclusión

Los pacientes diagnosticados con ELA padecen de una multiplicidad de síntomas, con una progresión clínica ineludible, que deterioran su autonomía y calidad de vida. El manejo clínico es complejo, pero una estrategia de cuidados multidisciplinarios, con toma de decisiones en equipo y con una comunicación fluida, permite coordinar cuidados oportunos centrados en el paciente y su familia. Este tipo de estrategias mejoraría la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, por lo que debe ser considerado un estándar de manejo.

Si bien existen actualmente terapias farmacológicas que tendrían un efecto modificador de la enfermedad, éste es modesto. Los avances en investigación traslacional acerca de la patogénesis, posibles biomarcadores y la heterogeneidad clínica de la enfermedad, junto con mejoras metodológicas en la forma de realizar los estudios clínicos, permitirían la identificación de nuevos medicamentos que logren modificar las perspectivas pronósticas que actualmente le entregamos a nuestros pacientes.

Tabla 3. Ensayos clínicos farmacológicos en desarrollo, uso de células madre y terapia génica

Fármaco o terapia	Mecanismo de acción propuesto	Fase experimental	Principales resultados	Referencia
<i>Ensayos clínicos farmacológicos en fase II y III</i>				
Fenilbutirato de sodio / ácido tauroursodeoxicólico	Reducción del estrés en el RE y de la disfunción mitocondrial	Ensayo clínico fase II	Disminución significativa del 25% en la tasa de progresión de la enfermedad durante 6 meses *Estudio de extensión mostró un efecto positivo en la sobrevida (↑ 6,5 meses en grupo de ELA versus control)	Paganoni et al., 2020; Paganoni et al., 2021 ^{28,29}
Guanabenz	Inhibidor selectivo de la fosfatasa del eIF2 inducida por el estrés de RE con efectos neuroprotectores a través de la eliminación de proteínas mal plegadas	Ensayo clínico fase II	Reducción en la tasa de progresión de la enfermedad en pacientes con ELA de inicio bulbar	Dalla Bella et al., 2021 ⁴⁵
Reldesemtiv	Activador de la troponina del músculo esquelético	Ensayo clínico fase II	Tendencia positiva en reducir la tasa de progresión de la enfermedad y aumento de fuerza muscular Sin efecto significativo sobre la sobrevida	Shefner et al., 2020 ⁴⁶
Masitinib	Inhibidor de la tirosina kinasa con efectos neuroprotectores a través de la inmunomodulación de microglía, macrófagos y mastocitos	Ensayo clínico fase II / III	Reducción del 27% en la tasa de progresión de la enfermedad a las 48 semanas de seguimiento	Mora et al., 2020 ⁴⁷
Metilcobalamina	Inhibiría la neurodegeneración al disminuir los niveles de homocisteína, promoviendo su re-metilación. También induciría el crecimiento y prolongaría la sobrevida neuronal mediante la activación de kinasas y la vía Akt	Ensayo clínico fase II / III	Prolongación significativa en el tiempo de indicación de VMI o muerte, y reducción significativa en la tasa de progresión de la enfermedad en pacientes con diagnóstico reciente tratados con dosis elevadas de metilcobalamina	Kaji et al., 2019 ⁴⁸ ; Oki et al., 2022 ⁴⁹
Mexiletina	Bloqueador de los canales de sodio dependiente de voltaje, con efecto antiarrítmico cardíaco e inhibidor de la hiperexcitabilidad neuronal	Ensayo clínico fase II	Demostró seguridad y reducción en la frecuencia e intensidad de calambres. Sin efecto significativo en la tasa de progresión de la enfermedad	Weiss et al., 2016 ⁵⁰
CNM-Au8	Nanopartículas de oro con propiedades catalíticas que restaura el metabolismo energético aumentando NAD y ATP	Ensayo clínico fase II	Reducción en la tasa de pérdida de unidades motoras en ELA de inicio espinal. *Estudio de extensión sugiere beneficio en sobrevida	Vucic et al., 2021 ⁵¹
<i>Otras terapias en desarrollo</i>				
Células madre	El trasplante de células madre neurales derivadas de médula espinal humana disminuiría la tasa de progresión de la enfermedad y mejoraría la sobrevida de los pacientes	Ensayo clínico fase I / II	El trasplante de progenitores neurales en la médula espinal ha demostrado seguridad para su replicación, pero no ha proporcionado evidencia de efectos modificadores de la enfermedad	Goutman et al., 2018 ⁵⁵

	El trasplante de células madre mesenquimales autólogas derivadas de la médula ósea, inducidas para secretar factor neurotrófico, administradas mediante inyecciones intratecales e intramusculares, promoverían la neurogénesis, modularían la neuroinflamación y contribuiría a la neuroprotección en diversos modelos preclínicos	Ensayo clínico fase II	El estudio demostró seguridad. En el grupo de pacientes tratados no se evidenciaron efectos clínicos significativos, sin embargo, pareciera disminuir la tasa de progresión de la enfermedad en ciertos subgrupos, tales como los progresores rápidos. Aún así, pareciera haber un empeoramiento de la función respiratoria en los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos	Berry et al., 2019 ⁵³ Morata-Tarifa et al., 2021 ⁵⁴
Terapia génica (tofersen)	Mediante la administración de OAS en el sistema nervioso, se podría modular la expresión génica para reducir el daño secundario a ARN y proteínas patogénicas, y proteger las motoneuronas	Ensayo clínico fase I / II	Tofersen mostró una reducción de la concentración de la proteína SOD1 en el LCR de pacientes con ELA. Lamentable el ensayo clínico fase II no demostró beneficio clínico del fármaco (VALOR study). Actualmente se está realizando un estudio clínico en portadores asintomáticos con mutaciones en el gen SOD1 (ATLAS study)	(Miller et al., 2020) ⁵⁵ Benatar et al., 2022 ⁵⁶

Se mencionan las principales terapias farmacológicas que actualmente se encuentran en ensayos clínicos en fase 2 y/o 3, se describe su mecanismo de acción propuesto y los resultados más relevantes. Asimismo, se mencionan otras terapias, tales como el uso de células madre y la terapia génica. ARN, ácido desoxirribonucleico; eIF2, factor de iniciación eucariota 2; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; LCR, líquido cefalorraquídeo; OAS, oligonucleótidos antisentido; RE, retículo endoplásmico; SOD1, enzima superóxido dismutasa [Cu-Zn].

Referencias

- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377 (9769): 942-55.
- Magnussen MJ, Glass JD. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis. In: Boulis N, O'Connor D, Donsante A, Molecular and Cellular Therapies for Motor Neuron Diseases. Emory University, Atlanta, GA, United States: Elsevier Inc. 2017; 25-41.
- Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020; 27 (10): 1918-29.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on motor neuron diseases/amyotrophic lateral sclerosis of the World Federation of Neurology research group on neuromuscular diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994;124 Suppl: 96-107.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1 (5): 293-9.
- De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119 (3): 497-503.
- Traynor BJ, Codd MB, Corr B. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol*. 2000; 57 (8): 1171-6.
- Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, De Carvalho M, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (8): 1975-8.
- Hannaford A, Pavey N, Van den Bos M, Geevasinga N, Menon P, Shefner JM, et al. Diagnostic utility of Gold Coast criteria in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2021; 89 (5): 979-86.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2009; 73 (15): 1218-26.
- Oliveira De Almeida FE, Kelly A, Santana C, Oliveira De Carvalho F. Multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

- Neurol Sci 2021; 42 (3): 911-23.
12. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (8): 948-50.
 13. Corcia P, Pradat PF, Salachas F, Bruneteau G, Le Forestier N, Seilhean D, et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008; 9 (1): 59-62.
 14. Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2019; 155 (2): 401-8.
 15. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, Van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol*. 2018; 17 (5): 423-33.
 16. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology* 2016; 21 (5): 932-8.
 17. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (3): CD004427.
 18. Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology* 2019; 24 (6): 521-30.
 19. O'Brien D, Stavroulakis T, Baxter S, Norman P, Bianchi S, Elliott M, et al. The optimisation of noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Eur Respir J*. 2019; 54 (3): 1900261.
 20. Vandenberghe N, Vallet AE, Petitjean T, Le Cam P, Peysson S, Guérin C, et al. Absence of airway secretion accumulation predicts tolerance of noninvasive ventilation in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care* 2013; 58 (9): 1424-32.
 21. Sancho J, Servera E, Bañuls P, Marín J. Prolonging survival in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy of noninvasive ventilation and uncuffed tracheostomy tubes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010; 89 (5): 407-11.
 22. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (3): CD001447.
 23. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: A population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol*. 2007;14 (3): 262-8.
 24. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey JH, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2018;17 (5): 416-22.
 25. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of riluzole (Rilutek) for the treatment of motor neurone disease. Disponible en: www.nice.org.uk/pdf/RILUZOLE_full_guidance.pdf [Consultado el 29 de abril de 2021].
 26. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16 (7): 505-12.
 27. Witzel S, Maier A, Steinbach S, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, et al. Safety and effectiveness of long-term intravenous administration of edaravone for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (2): 121-30.
 28. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2020; 383 (10): 919-30.
 29. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2021; 63 (1): 31-9.
 30. Rahmati M, Malakoutinia F. Aerobic, resistance and combined exercise training for patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2021; 113: 12-28.
 31. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, De Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012; 19 (3): 360-75.
 32. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, Qureshi SU, Amro MJ, Wheaton M, et al. A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11 (6): 542-8.
 33. Stavroulakis T, McDermott CJ. Enteral feeding in neurological disorders. *Pract Neurol*. 2016; 16 (5): 352-61.
 34. Laasch HU, Wilbraham L, Bullen K, Marriott A, Lawrance JAL, Johnson RJ, et al. Gastrostomy insertion: Comparing the options - PEG, RIG or PIG? *Clin Radiol*. 2003; 58 (5): 398-405.
 35. Gomes CA, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SA, Matos D, Waisberg DR, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 (5): CD008096.

36. Thompson AG, Blackwell V, Marsden R, Millard E, Lawson C, Nickol AH, et al. A risk stratifying tool to facilitate safe late-stage percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18 (3-4): 243-48.
37. Körner S, Siniawski M, Kollewe K, Rath KJ, Krampfl K, Zapf A, et al. Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14 (1): 20-5.
38. Yamagishi J, Veaux C, King S, Renals S. Speech synthesis technologies for individuals with vocal disabilities: Voice banking and reconstruction. *Acoust Sci Technol*. 2012; 33 (1):1-5.
39. Beswick E, Park E, Wong C, Mehta AR, Dakin R, Chandran S, et al. A systematic review of neuropsychiatric and cognitive assessments used in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2020; 268 (12): 4510-21.
40. Hughes LE, Rittman T, Regenthal R, Robbins TW, Rowe JB. Improving response inhibition systems in frontotemporal dementia with citalopram. *Brain* 2015; 138 (7): 1961-75.
41. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol*. 2010; 68 (5): 693-702.
42. Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, Dimachkie MM, Barohn RJ. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*. 2015; 33 (4): 889-908.
43. Hogden A, Foley G, Henderson RD, James N, Aoun SM. Amyotrophic lateral sclerosis: Improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017; 10: 205-15.
44. Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021;17 (2): 104-18.
45. Dalla Bella E, Bersano E, Antonini G, Borghero G, Capasso M, Caponnetto C, et al. The unfolded protein response in amyotrophic later sclerosis: results of a phase 2 trial. *Brain* 2021; 144 (9): 2635-47.
46. Shefner JM, Andrews JA, Genge A, Jackson C, Lechtzin N, Miller TM, et al. A phase 2, double-blind, randomized, dose-ranging trial of reldesemtiv in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021; 22 (3-4): 287-99.
47. Mora JS, Genge A, Chio A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; 21 (1-2): 5-14.
48. Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, Okamoto K, Nakagawa M, Ohashi Y, et al. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/ III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90 (4): 451-7.
49. Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (6): 575-83.
50. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Greenblatt DJ, Atassi N, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS. *Neurology* 2016; 86 (16): 1474-81.
51. Vucic S, Kiernan MK, Menon P, Huynh W, Rynders A, Ho KS, et al. Study protocol of RESCUE-ALS: A Phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study in early symptomatic amyotrophic lateral sclerosis patients to assess bioenergetic catalysis with CNM-Au8 as a mechanism to slow disease progression. *BMJ Open* 2021; 11 (1): e041479.
52. Goutman SA, Brown MB, Glass JD, Boulis NM, Johe K, Hazel T, et al. Long-term phase 1/2 intraspinal stem cell transplantation outcomes in ALS. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018; 5 (6): 730-40.
53. Berry JD, Cudkowicz ME, Windebank AJ, Staff NP, Owegi M, Nicholson K, et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, and biomarker results. *Neurology* 2019; 93: e2294-305.
54. Morata-Tarifa C, Azkona G, Glass J, Mazzini L, Sanchez-Pernaute R. Looking backward to move forward: a meta-analysis of stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *NPJ Regen Med*. 2021; 6 (1): 20.
55. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, et al. Phase 1-2 trial of antisense oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 109-19.
56. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics*. 2022; 19 (4): 1248-58.
57. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(3-4):153-174