

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Aspectos metabólicos asociados a la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Nueva perspectiva en la búsqueda
de terapias eficaces.

Autora:
María Ausín Carrera
Director:
Xabier Buqué García
Co-Directora:
Beatriz Gómez-Santos

© 2023, María Ausín Carrera

Leioa, 18 de Abril de 2023

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las motoneuronas superior e inferior, generando debilidad muscular, fasciculaciones y espasticidad. De etiología multifactorial, se asocia a mutaciones en genes (SOD1, TDP-43, FUS, C9orf72...) relacionados con acúmulos proteicos citoplasmáticos y alteraciones mitocondriales. Hoy en día carece de tratamiento curativo, y con la terapia actual basada en Riluzol y el manejo multidisciplinar los pacientes alcanzan una supervivencia media de 3 años. Entre las principales alteraciones moleculares presentes en ELA destaca la disfunción mitocondrial, que genera estrés oxidativo y desequilibrio energético, conduciendo a la muerte de las motoneuronas. También se altera la autofagia, lo que produce un acúmulo de proteínas aberrantes en las motoneuronas y potencia la neurodegeneración y el estrés oxidativo. A nivel metabólico los pacientes presentan, entre otros, hipermetabolismo y resistencia a la insulina. En base a estas alteraciones metabólicas y moleculares, la presente revisión trata de estudiar la fisiopatología de la ELA, analizar las principales dianas terapéuticas en estudio y discutir qué estrategias podrán ser las más relevantes en el futuro.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica con búsquedas en PubMed para identificar artículos publicados en los últimos cinco años. Empleando términos de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión específicos, se seleccionaron 83 artículos. Asimismo, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en *ClinicalTrials.gov* para identificar ensayos centrados en las principales alteraciones metabólicas y moleculares desarrolladas en el trabajo. Empleando criterios de inclusión y exclusión definidos, se seleccionaron 70 ensayos.

Resultados: Existen múltiples vías de investigación para encontrar nuevas terapias para la ELA, pero muchos ensayos clínicos cuentan con resultados modestos o no publicados. La mayoría de los ensayos centrados en la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo no ofrecen beneficios significativos respecto al tratamiento actual. Sin embargo, muchos ensayos centrados en el acúmulo de proteínas citoplasmáticas y la autofagia están en activo y podrían brindar alternativas terapéuticas esperanzadoras en

un futuro. A nivel metabólico, el entrenamiento físico temprano y las modificaciones dietéticas son las principales alternativas en estudio.

Conclusiones: A pesar de la cantidad de ensayos en marcha centrados en distintas dianas terapéuticas, la ELA continúa siendo una enfermedad incurable. En un futuro, las terapias enfocadas al metabolismo y modulación de la autofagia podrían ser las más relevantes.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, autofagia, metabolismo, estrés oxidativo, terapéutica.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ALSFRS: Escala de calificación funcional de ELA.
- ALSFRS-R: Escala de Calificación funcional de ELA Revisada.
- ATP: Adenosín trifosfato.
- C9orf72: Chromosome 9 open reading frame 72.
- CPAP: Presión positiva continua en la vía respiratoria.
- CHMP2B: Proteína del cuerpo multivesicular cargada 2b.
- ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- EMG: Electromiografía.
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
- FUS: Fused in sarcoma RNA binding protein.
- GEB: Gasto energético basal.
- GH: Hormona del crecimiento.
- HERV-K: Retrovirus endógeno humano-K.
- HLA: Antígenos leucocitarios humanos.
- IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1.
- IL-2: Interleucina 2.
- IMC: Índice de masa corporal.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad.
- MCT: Proteínas de transporte de monocarboxilos.
- MMS: Estimulación magnética neuromuscular.
- mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero.
- PDK: Piruvato deshidrogenasa quinasa.
- UMN: Motoneurona superior.
- LMN: Motoneurona inferior.
- PET: Tomografía de emisión de positrones.
- PPAR: Receptores activados por proliferadores peroxisomales.
- RNAm: RNA (Ácido Ribonucleico) mensajero.
- RNS: Radicales libre de nitrógeno.
- ROS: Radicales libres de oxígeno.

- RSS: Radicales libres de azufre.
- SINE: Inhibidor selectivo de exportación nuclear.
- SNC: Sistema nervioso central.
- SOD1: Superóxido Dismutasa 1.
- SQSTM1: Sequestosoma 1.
- TARDBP o TDP-43: Transactive response DNA binding protein.
- VCP: Proteína que contiene Valosina.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1. ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA	1
1.1.1. Historia natural, epidemiología y etiología	1
1.1.2. Características clínicas	4
1.1.3. Diagnóstico, supervivencia, factores pronósticos y manejo de ELA	6
1.2. MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN EL ESTABLECIMIENTO Y DESARROLLO DE ELA	8
1.2.1. Radicales libres y disfunción mitocondrial	9
1.2.2. Autofagia	10
1.3 ASPECTOS METABÓLICOS EN ELA.	12
1.3.1. Bajo IMC e hipermetabolismo sistémico	13
1.3.2. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y disminución del soporte metabólico de la glía.	14
1.3.3. Resistencia a la insulina	15
1.3.4. Dislipemia	15
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....	16
3. METODOLOGÍA	17
3.1. BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS DE REVISIÓN	17
3.2. BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS.....	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1. ESTRÉS OXIDATIVO Y ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN ELA.....	21
4.2. CUERPOS DE INCLUSIÓN PROTEICOS: AUTOFAGIA Y SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA EN ELA	28
4.3. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO Y MODIFICACIONES DIETÉTICAS EN ELA	31
5. PROBLEMÁTICA ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS	36
6. CONCLUSIONES.....	38
7. BIBLIOGRAFÍA.....	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

1.1.1. Historia natural, epidemiología y etiología

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es la enfermedad degenerativa específica de neurona motora más frecuente (1). Descrita por Jean-Martin Charcot en 1896, es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica, heterogénea en su clínica, genética y alteraciones neuropatológicas (2).

La palabra “amiotrofia” se refiere a la atrofia muscular, debilidad y fasciculaciones inherentes a la afectación de la motoneurona superior, mientras que “esclerosis lateral” alude a la dureza de las columnas laterales medulares observada en autopsias, donde la gliosis genera una degeneración de los tractos corticoespinales, produciendo síntomas clásicos de motoneurona superior, como reflejos hiperactivos (2,3).

La incidencia de ELA fluctúa entre 0,6 y 3,8 casos por cada 100.000 habitantes y año, aunque existen diferencias geográficas, de género y edad. Así, la incidencia es entre 2 y 4,5 veces superior en Europa que en China y Corea del Sur (3), 1,5 veces más común en hombres que en mujeres; y con la edad la incidencia de la misma aumenta (4).

Se trata de una enfermedad multifactorial, en la que intervienen, entre otros, factores genéticos, ambientales y relacionados con el envejecimiento (2). Así, los individuos con ELA se pueden dividir en dos grandes grupos, en función de su etiología.

El 90-95% de los casos se presentan en forma de **ELA esporádica**, donde no existe historia familiar y los pacientes presentan una etiología multifactorial. Se ha planteado que ciertos factores ambientales como los campos electromagnéticos (5), alcohol (6) (7) (8), disolventes (5), infecciones virales (2), metales pesados (5) y pesticidas (5) pueden estar relacionados con su desarrollo.

Los hombres presentan un mayor riesgo de desarrollar esta variante de la enfermedad (9), y la edad media de aparición de síntomas más habitual se encuentra entre los 58 y 63 años (2). Debido a la diferente incidencia entre sexos, y a que mujeres con menarquia tardía y menopausia precoz presentan un mayor riesgo de padecer la enfermedad (10), se ha planteado que los estrógenos pueden ser un factor protector de

la enfermedad (11). Sin embargo, la contribución de todos estos factores resulta difícil de evaluar y los estudios actuales no han aclarado su relación con la enfermedad.

El 5-10% restante aparece como **ELA familiar**. Ésta presenta predominantemente un patrón de transmisión mendeliana autosómico dominante con penetrancia dependiente de la edad (12). En estos casos, la enfermedad debuta en edades más tempranas (entre los 40 y 60 años) (2), afecta igualmente a hombres y mujeres, y progresa de manera más rápida. (4) Se han descrito hasta 30 mutaciones relacionadas con ELA (2), y como características comunes presentan un acúmulo de proteínas mal plegadas en el citoplasma y la alteración de la función mitocondrial. Entre estas mutaciones destacan las siguientes, algunas de ellas resumidas en la **Figura 1**:

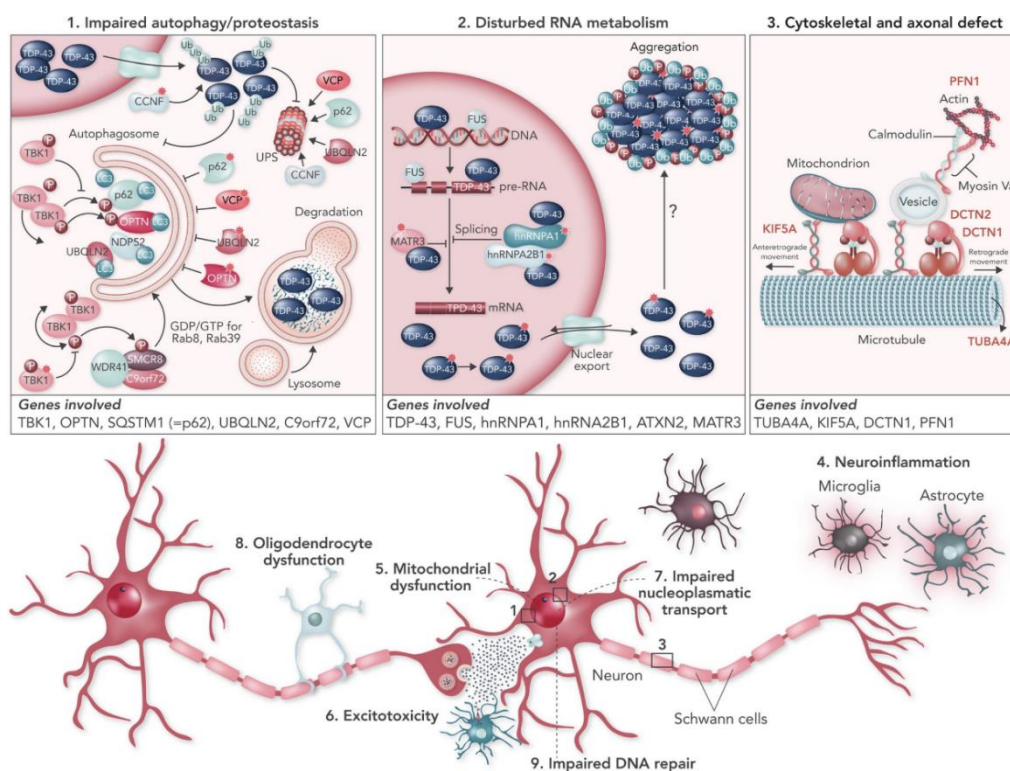


Figura 1. Principales genes alterados en las diferentes vías patológicas de ELA (2). 1) Las mutaciones en TBK-1, OPTN, SQSTM1, UBQLN2, C9orf72 y VCP afectan a la degradación proteica y pueden contribuir al acúmulo de TDP-43. 2) Las mutaciones en TARDBP, FUS, MATR3, TIA1, hnRNP A1, hnRNA2B1 y ATXN2 pueden afectar el metabolismo del ARN. (3) Las mutaciones en TUBA4A, PFN1, KIF5A y DCTN1 alteran la dinámica del citoesqueleto y el transporte axonal.

- Superóxido Dismutasa 1 (SOD1). Existen más de 160 mutaciones del gen SOD1, relacionadas sobre todo con la forma familiar (9), siendo todas ellas de alta penetrancia en comparación al resto de mutaciones (2). Estas mutaciones son responsables del 20% de los casos de agregación familiar y del 1-2% de la variante esporádica (2). Se desconoce el mecanismo exacto por el cual estas mutaciones producen la muerte de las motoneuronas, pero se ha sugerido que podrían aumentar la agregación de SOD1, alterando funciones celulares como el funcionamiento mitocondrial o el control del estrés oxidativo celular (2). Apoyando esta hipótesis, se ha descrito un *feedback* en el que los radicales libres y el daño mitocondrial producido por la no maduración de la SOD1 conducen a un plegamiento incorrecto de SOD1 y a un daño mitocondrial aún mayor (9). Además, se ha descrito que la sobreexpresión de SOD1 produce mitocondrias más esféricas en las motoneuronas, con agregados axonales anormales (8).
- Transactive response (TAR)-DNA binding protein (TARDBP o TDP-43). Estas mutaciones aparecen en el 10% de casos de ELA familiar, pero más del 95% de pacientes de ELA presenta inclusiones de TDP-43 ubiquitinada en motoneuronas a nivel cortical y frontotemporal (22). Por ello, la enfermedad es considerada como una proteinopatía TDP-43, al igual que la demencia frontotemporal (13). Esta proteína es considerada un buen marcador de desarrollo de la enfermedad, aunque su valor diagnóstico es escaso, debido a su baja especificidad (21). Estudios en animales han mostrado que la inhibición de su RNAm por oligonucleótidos antisentido puede reducir la toxicidad inducida por los acúmulos de TDP-43 (23), convirtiéndola en una posible diana terapéutica que interrumpa la progresión de enfermedades neurodegenerativas.
- Fused in sarcoma RNA binding protein (FUS). Los pacientes con mutaciones en este gen suelen presentar ELA juvenil y debutan antes de los 40 años (5). Las mutaciones en FUS contribuyen al desarrollo de la enfermedad, produciendo un acortamiento mitocondrial (17), impidiendo la reparación del daño producido en el DNA neuronal por los radicales libres y promoviendo la muerte neuronal (9).
- Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72). Es el gen más comúnmente mutado en ambas formas de ELA, y estas mutaciones contribuyen al desarrollo de

la enfermedad por mecanismos que alteran el funcionamiento de las mitocondrias de células gliales, neuronales e inmunes (5).

Asimismo, los pacientes con ELA familiar pueden presentar mutaciones en más de un gen simultáneamente, por lo que puede ser considerada como una enfermedad de causa oligogénica (2).

1.1.2. Características clínicas

En ELA hay una afectación tanto de la motoneurona superior como de la inferior, generando debilidad muscular, fasciculaciones, espasticidad y atrofia muscular (1). La patología suele debutar en la edad adulta y tiende a propagarse, conduciendo a la muerte del paciente unos 3 años tras el diagnóstico (14). Como se ve en la **Figura 2**, en función de los síntomas iniciales se distinguen dos tipos de ELA:

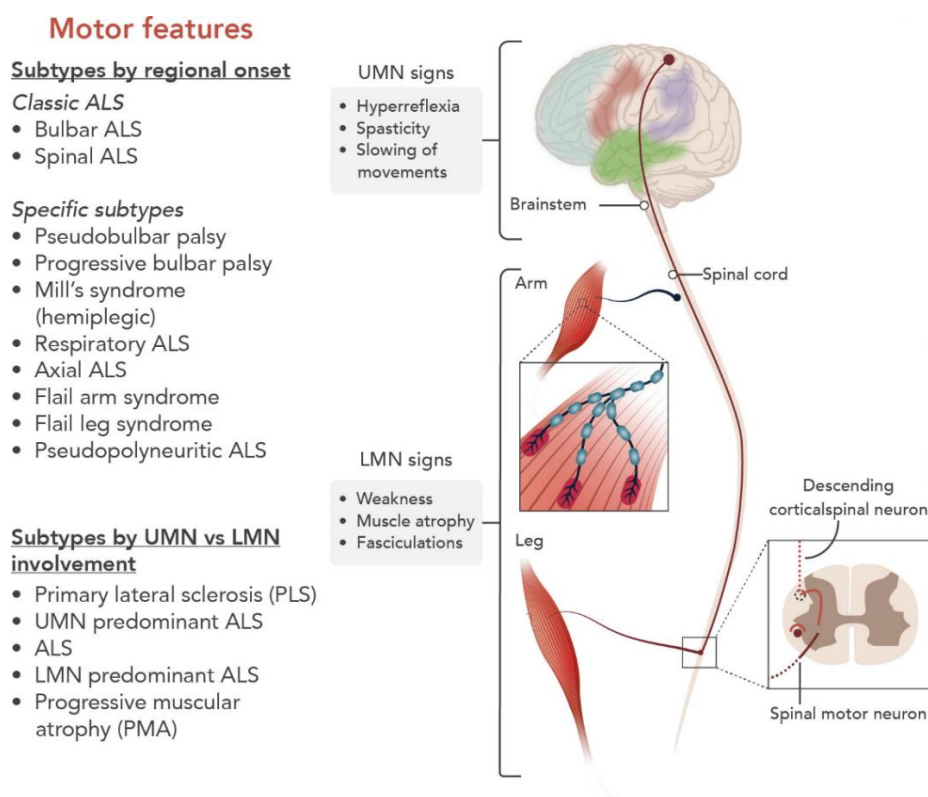


Figura 2. Presentaciones fenotípicas de ELA. Las características motoras de la enfermedad varían en su distribución regional, así como en la afectación de motoneurona superior o inferior. Figura modificada a partir de Masrori et al (2), en la que UMN hace referencia a motoneurona superior y LMN a motoneurona inferior.

- **ELA Clásica o espinal.** Supone entre el 58 y el 82% de los casos (3), en los que la afectación espinal produce una debilidad en la musculatura distal de las extremidades (4), generalmente inferiores, que progresa a zonas adyacentes (2). La enfermedad avanza de manera asimétrica, y con el tiempo los síntomas aparecen en la extremidad contralateral (4).
- **ELA Bulbar.** Ocurre en el 25-30% de los casos (2). Se comienza con espasticidad de la musculatura del territorio bulbar, lo que genera disfagia, disartria, disfonía o debilidad del masetero (2,15). Las mujeres, los pacientes con deterioro cognitivo o de edad avanzada presentan una mayor prevalencia de esta variante de ELA, que puede presentarse sin atrofia muscular y denominarse parálisis pseudobulbar (15).

Estudios recientes han demostrado que entre el 8 y el 23% de los pacientes con ELA podría presentar otras formas de debut. Se trata de formas de inicio mixto, torácico, con síntomas respiratorios o con alteraciones cognitivas (3). En estos casos, se puede observar, entre otros, la camptocormia (flexión del cuello y del tronco) o la insuficiencia respiratoria precoz (4).

La patología presenta una gran variabilidad en la edad de inicio, localización y velocidad de progresión de ELA. Igualmente, la evolución de la enfermedad es muy heterogénea, especialmente en su forma esporádica. Clásicamente, la primera manifestación suele ser la debilidad espástica de las piernas. Tras meses de evolución, los músculos de la mano y el brazo se debilitan y fasciulan, sugiriendo afectación tanto de neuronas motoras superiores como de inferiores (4).

En un 50% de casos aparecen síntomas extra-piramidales, tales como trastornos metabólicos, deterioro de funciones cerebrales superiores o alteraciones cognitivas ligadas a la demencia frontotemporal (16). De hecho, un 10-15% de los casos de ELA presenta demencia frontotemporal asociada (17), con degeneración de los lóbulos frontal y temporal. Ésta se manifiesta con función ejecutiva disminuida, cambios en el comportamiento y en el lenguaje, síntomas que son omitidos muy frecuentemente, empeorando considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Debido a su solapamiento en mecanismos moleculares y genéticos, ambas patologías neurodegenerativas se consideran extremos del mismo espectro (4).

Estos pacientes también pueden presentar síntomas extramotores (siendo la fatiga, ansiedad, depresión, parestias y dolores los más frecuentes (18)), así como signos disautonómicos y alteraciones en el metabolismo energético (hipermetabolismo paradójico en pacientes con disfagia, generando desnutrición y disminución del índice de masa corporal). Esto sugiere que la patología puede llegar a afectar al cerebro anterior, incluyendo al hipotálamo (13).

En función del predominio de afectación de motoneurona superior o inferior, se diferencian otros subtipos de ELA que se recogen en la **Figura 2**, y de los que destacan:

- **Atrofia muscular progresiva.** Amiotrofia con afectación específica de motoneurona inferior, más frecuente en hombres y de progresión más lenta. Los síntomas comienzan a nivel distal de extremidades superiores, con debilidad asimétrica y amiotrofia en músculos de la mano, que evoluciona hacia los brazos. Se diferencia de la ELA clásica en la ausencia de reflejos tendinosos y en la no afectación del tracto corticoespinal (4).
- **Esclerosis primaria lateral.** Subtipo presente en el 2-4% de los casos de ELA. Presenta un debut insidioso en la quinta o sexta década de la vida, con rigidez asimétrica en extremidades inferiores, espasticidad y enlentecimiento de la marcha. La enfermedad avanza durante años, hasta producir disartria y parálisis bulbar (4).

1.1.3. Diagnóstico, supervivencia, factores pronósticos y manejo de ELA

Los síntomas iniciales de la enfermedad son inespecíficos y se asemejan a los de otras enfermedades neuromusculares. Por ello, es común que un diagnóstico erróneo retrase el diagnóstico de ELA en fases incipientes (3). Entre las principales causas que provocan este retraso en el diagnóstico, destacan el debut con síntomas espinales, ser mujer y padecer la variante de ELA esporádica (3,19). De hecho, la media de demora diagnóstica oscila entre los 9 y los 24 meses (3,20).

Actualmente, no existen biomarcadores diagnósticos válidos, siendo necesario un diagnóstico clínico para constatar la progresión de los síntomas (4). Los criterios de El Escorial para el diagnóstico de la ELA, publicados en 1994 por la Federación Mundial

de Neurología, incluyen cuatro categorías diagnósticas en función de la afectación en cuatro regiones anatómicas establecidas (lumbar, torácica, cervical y craneal), y se recogen en la **Tabla 1** (21):

Tabla 1. Criterios de El Escorial para el diagnóstico de ELA. Adaptado de Brooks et al (21), donde UMN significa motoneurona superior y LMN significa motoneurona inferior.

ELA Clínicamente Definida	Compromiso UMN y LMN en 3 de 4 regiones.
ELA Clínicamente Probable	Compromiso UMN y LMN en 2 de 4 regiones.
ELA Clínicamente Probable apoyada por laboratorio	Compromiso UMN y LMN en 1 región, con afectación de LMN en otra región en el EMG.
ELA Clínicamente Posible	Compromiso UMN y LMN en 1 región; o compromiso de UMN en 2-3 regiones (parálisis bulbar progresiva o esclerosis lateral primaria).

Además, los resultados de laboratorio, electrofisiológicos y de neuroimagen no deben mostrar evidencia de otros procesos patológicos que puedan explicar la clínica observada y, por lo tanto, posibilitar la exclusión de ELA (4).

La supervivencia es variable, con una mediana de supervivencia de 3 años tras el inicio de la sintomatología (22), y una media de supervivencia de entre 24 y 50 meses desde el diagnóstico (3,23). La causa de muerte más frecuente es la insuficiencia respiratoria (22), pero el uso de traqueotomía alarga la media de supervivencia hasta los 5 años. Un 10% de pacientes presenta una variante lenta de ELA, con una supervivencia de 10 años o superior (24).

Los factores relacionados con una mayor supervivencia en ELA son: sexo masculino, asistencia multidisciplinar, síntomas espinales, menor edad al diagnóstico, mayor índice de masa corporal (IMC) y aumento de peso después del diagnóstico (3). Por el contrario, las comorbilidades genitourinarias o respiratorias, el deterioro cognitivo, la depresión y la pérdida de peso tras el diagnóstico son factores que afectan negativamente a la supervivencia (3).

Por otro lado, la escala de calificación funcional de ELA (ALSFRS) es un instrumento útil para monitorizar la progresión de la discapacidad producida por la enfermedad. Sin embargo, otorga excesiva importancia a la afectación bulbar y de miembros. Por

ello, actualmente se emplea la escala ALSFRS revisada (ALSFRS-R), ampliamente usada en ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria. En ella, también se valoran la disnea, ortopnea y necesidad de soporte ventilatorio, correlacionándose significativamente con la calidad de vida del paciente (25).

Actualmente la enfermedad carece de tratamiento curativo, y la afectación en el funcionamiento motor de los pacientes influye directamente en su calidad de vida, afectando también a su entorno psicosocial (26). En Europa, el principal medicamento empleado es el Riluzol a una dosis de 50 mg dos veces al día, que prolonga la esperanza de vida en unos 3-6 meses (27). Se trata del único fármaco autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el tratamiento de pacientes en España (28). Más recientemente, un estudio doble ciego aleatorizado de fase III ha demostrado que la Edaravona intravenosa a una dosis de 60 mg diarios durante 2 semanas al mes en pacientes seleccionados con ELA puede disminuir significativamente las puntuaciones en ALSFRS-R, tras 6 meses de tratamiento (29). Este fármaco ha sido aprobado para el tratamiento de ELA en Estados Unidos, Canadá, Japón, Corea del Sur y Suiza (2). Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento aún no ha procedido a su aprobación (30). Además de los medicamentos, estos pacientes necesitan un manejo multidisciplinar, donde la terapia física, el apoyo psicológico, nutricional y respiratorio son esenciales (28).

1.2. MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN EL ESTABLECIMIENTO Y DESARROLLO DE ELA

Como hemos visto, la Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad multifactorial, de etiología y evolución clínica diversas. Sin embargo, la muerte de motoneuronas es un punto clave en el desarrollo de la enfermedad, la cual está causada por defectos a nivel celular y molecular. Entre ellos, destacan la excitotoxicidad glutamatérgica, el transporte axonal, el metabolismo proteico, el estrés oxidativo o la disfunción mitocondrial (5).

En este trabajo, desarrollaremos el estrés oxidativo asociado a la disfunción mitocondrial y el proceso de la autofagia asociada a defectos en el plegamiento

proteico, por ser dos de los mecanismos más estudiados en la enfermedad y sobre los que se han propuesto un mayor número de terapias. A pesar de no ser objeto de estudio de este trabajo, parece que la alteración de numerosas rutas de señalización puede estar implicada en el desarrollo de ELA. Así, varias quinasas se relacionan con alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, entre ellas TBK1, NEK1, P38 MAPK y JNK (31).

1.2.1. Radicales libres y disfunción mitocondrial

Los radicales libres de oxígeno (ROS) surgen de la reducción incompleta del oxígeno en diferentes procesos celulares. Las mitocondrias, encargadas de la fosforilación oxidativa acoplada a la cadena de transporte de electrones (32), son su principal fuente (5,12).

El cerebro es el órgano con mayor demanda energética en relación con su tamaño, por lo que la producción de ATP es esencial para un buen metabolismo, crecimiento y plasticidad neuronal. En consecuencia, las neuronas son células muy susceptibles a la lesión causada por la disfunción mitocondrial (12,33). Y es que, a pesar de que el mecanismo subyacente sea desconocido, el daño mitocondrial y el estrés oxidativo subsiguiente son factores importantes en la patogenia de ELA (5).

En ELA, la acumulación de ROS - y otros derivados como los radicales libres de azufre (RSS) o de nitrógeno (RNS)- ocurre por una producción excesiva de los primeros e insuficiencia en los sistemas antioxidantes compensatorios, provocando un daño progresivo en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (5). De hecho, el DNA mitocondrial es muy susceptible a ello, impidiendo la actividad del orgánulo y fomentando aún más la síntesis de radicales libres (12).

Las alteraciones en la función mitocondrial más frecuentes observadas en ELA son una disminución de la actividad de ciertos componentes de la cadena respiratoria (especialmente el complejo I) en la médula espinal y músculo esquelético de estos pacientes, y una reducción del potencial de membrana mitocondrial y la producción de ATP (34). Estas alteraciones conducen a una situación de estrés oxidativo y de desequilibrio energético en las neuronas, que se caracteriza por una inhibición de la cadena respiratoria. Todo esto aumenta la producción de ROS y el daño oxidativo,

tanto en el DNA mitocondrial como en las enzimas de la cadena respiratoria, provocando en última instancia la muerte neuronal (34).

Ligado a ello, los radicales libres y algunos derivados (como los peróxidos lipídicos) se han detectado en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina y tejido cerebral de pacientes con ELA, por lo que se ha llegado a considerar la posibilidad de usarlos como biomarcadores (35). Sin embargo, debido a la corta supervivencia de los pacientes, no resulta posible monitorizar sus niveles durante largos periodos de tiempo (5) y no se sabe con exactitud si su elevación es debida a la neurodegeneración inherente a la enfermedad, o a ciertos factores etiológicos subyacentes (12).

Aunque el mecanismo de acción del Riluzol y la Edaravona no son totalmente conocidos, ambos reducen el estrés oxidativo de las motoneuronas (4). En concreto, el Riluzol protege de la excitotoxicidad provocada por el glutamato: bloquea su secreción presináptica y previene la acumulación de calcio en el citoplasma de motoneuronas y células gliales, lo que de otra manera conduciría a daño mitocondrial y muerte celular por aumento de radicales libres. La Edaravona, por su parte, elimina radicales libres, disminuye el daño oxidativo e inhibe la apoptosis (5).

1.2.2. Autofagia

La alteración en el control de calidad proteico de las neuronas es una característica de ELA estrechamente ligada con la autofagia. La autofagia es el mecanismo celular por el que se eliminan componentes celulares disfuncionales. Esto posibilita su degradación por hidrolasas lisosomales, sosteniendo el metabolismo energético y permitiendo los procesos de reparación. La autofagia es importante en el mantenimiento de la proteostasis, evitando el acúmulo de proteínas potencialmente lesivas para la célula (36), lo que es esencial en la supervivencia de las neuronas (37).

Un hallazgo común tanto en ELA familiar como esporádica es la formación de agregados aberrantes de proteína TDP-43 en las neuronas, a menudo junto con otras proteínas, como FUS y C9orf72 (37). La única excepción son los casos familiares vinculados a la mutación de SOD1, que son los únicos desprovistos de inclusiones de TDP-43. Cuando mutan, la mayoría de las proteínas se pliegan mal y se reparten en

estructuras pequeñas, formando los agregados aberrantes que saturan y alteran el sistema de control de calidad proteico (36). Finalmente, los agregados proteicos degeneran en cuerpos de inclusión insolubles, conocidos como gránulos de estrés (38). Tal y como muestra la **Figura 3**, los cuerpos de inclusión en las motoneuronas de pacientes con ELA suelen estar rodeados de ubiquitina y de LC3 y SQSTM1 (37), lo que indica una alteración tanto del sistema ubiquitina-proteasoma, como de la autofagia (38). Además, se han descrito mutaciones en ELA que afectan directamente a todas las fases de la autofagia: tempranas (C9orf72), intermedias (SQSTM1, CHMP2B) y tardías (VCP) (37).

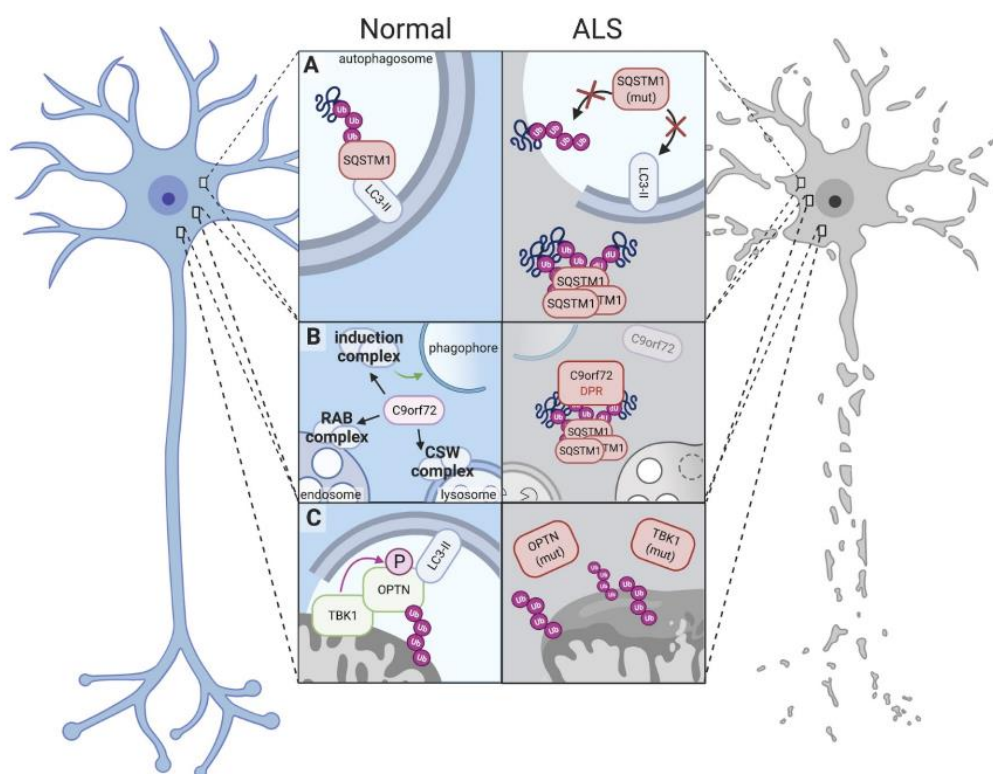


Figura 3. La disfunción de las proteínas relacionadas con la autofagia altera la proteostasis y conduce a la neurotoxicidad en ELA (37).

Así, ya sea por mutaciones directas o por la formación de gránulos de estrés, la alteración de la autofagia es una característica común en los pacientes de ELA. Al ser un proceso esencial para la supervivencia y el correcto funcionamiento neuronal

(33,36,37), parece ser una de las causas de la neurodegeneración observada en estos individuos. Además, la alteración de la autofagia provoca un recambio defectuoso de mitocondrias dañadas, que permite que se acumulen marcadores de estrés oxidativo, mitocondrias grandes y disminuyan las enzimas oxidativas (37). Todo esto agrava la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo descritos en el apartado anterior.

Dado que la muerte y la disfunción neuronal ocurren independientemente del punto en el que se produce la alteración del proceso de autofagia, mejorar el flujo a través de la vía podría ser una buena estrategia para prevenir la neurodegeneración (37).

Varios estudios han demostrado que distintos efectores activan la autofagia en diferentes tipos celulares. Así, el ayuno, el ejercicio o los inhibidores de mTOR y/o Akt -que a su vez, son inhibidores del proceso de autofagia- como la rapamicina, el everolimus o el 10-NCP (derivado sustituido en N10 del análogo antipsicótico fenoxazina), han demostrado ser eficaces activando la autofagia en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y en el músculo esquelético. Sin embargo, no existe evidencia de la eficacia de estos efectores en el marco de ELA (37).

1.3. ASPECTOS METABÓLICOS DE ELA

Los pacientes con ELA presentan alteraciones metabólicas que aumentan el gasto energético (hipermetabolismo), sustentado por una alteración de la tasa de glucólisis y del metabolismo lipídico. Todo ello produce una disminución del IMC al inicio de la enfermedad, y una hipolipidemia en fases más avanzadas (39).

Además de éstas, otras alteraciones metabólicas presentes en ELA son la alteración del soporte metabólico de la glía, resistencia a la insulina y una señalización energética anómala. Estas alteraciones metabólicas podrían estar provocadas por anomalías hipotalámicas y por la disfunción mitocondrial previamente mencionada. En conjunto, se genera un desequilibrio energético que produce una mayor vulnerabilidad de las motoneuronas (34). Por lo tanto, la elevación controlada de la glucemia, IMC y lípidos se podrían considerar factores protectores en el marco de la enfermedad (40).

1.3.1. Bajo IMC e hipermetabolismo sistémico

La pérdida de peso con la consiguiente bajada del IMC es una de las primeras alteraciones en pacientes con ELA. Esto podría deberse a la pérdida de masa muscular característica de la enfermedad, pero hay otros factores contribuyentes, como la disfagia por afectación de musculatura bulbar o la disminución del apetito. Además, la atrofia del hipotálamo, principal centro regulador de la homeostasis corporal, disminuye la ingesta calórica y contribuye a la pérdida de peso (34). Todos estos mecanismos quedan reflejados en la **Figura 4**.

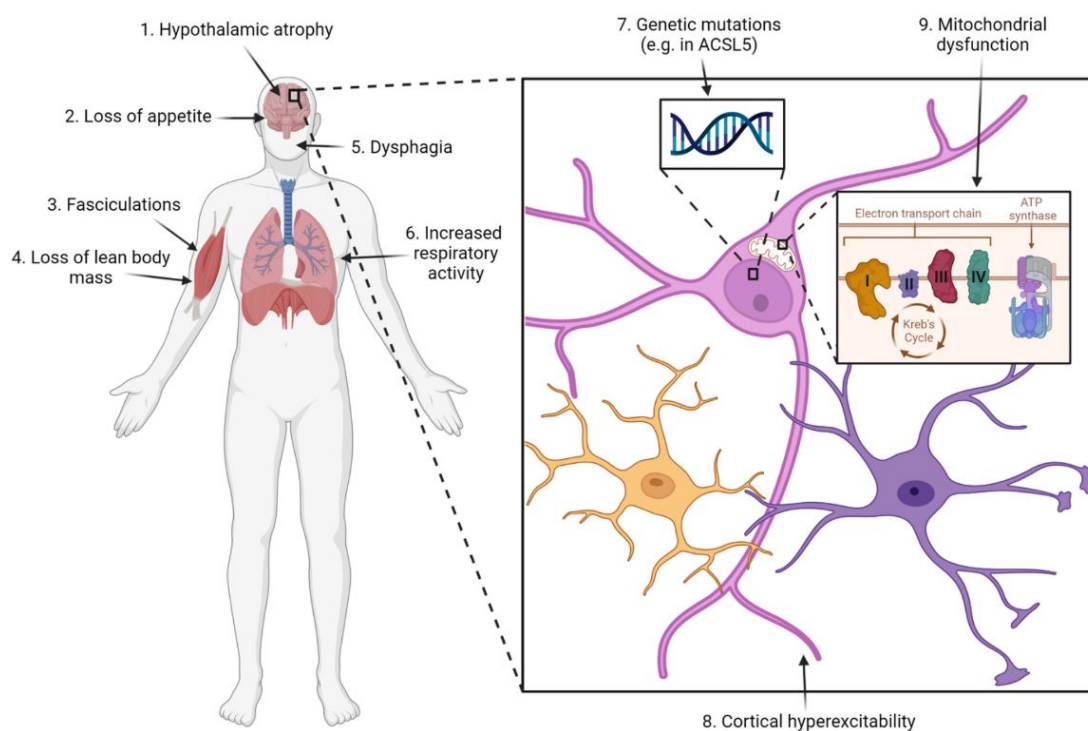


Figura 4. Principales mecanismos que generan hipermetabolismo, bajo IMC y pérdida de peso en pacientes con ELA (34).

Los pacientes con ELA, a su vez, presentan un gasto energético basal (GEB) medio de 1500 kilocalorías, en comparación con las 1230 kilocalorías diarias de los controles de su misma edad. Sin embargo, siendo el músculo el tejido con mayor gasto energético en el cuerpo humano, lo esperable sería una disminución del GEB en estos individuos.

Tal y como muestra la **Figura 4**, varias hipótesis explican esta paradoja: la disfunción diafragmática que aumenta la actividad respiratoria, las fasciculaciones musculares, la disfunción mitocondrial, la atrofia hipotalámica o la hiperexcitabilidad cortical (34).

Esta disminución del IMC en pacientes con ELA se correlaciona con una mayor afectación cognitiva, una progresión más rápida y una menor tasa de supervivencia (40).

1.3.2. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y disminución del soporte metabólico de la glía

Curiosamente, a pesar del mayor GEB observado en individuos con ELA, el aporte energético a las células musculares y neuronas parece estar alterado, en función de la localización de las neuronas afectadas. Se ha descrito que tanto la entrada y el empleo de la glucosa como sustrato energético, como el sustento energético suministrado por la glía a las neuronas se encuentran desregulados en ELA (34).

Estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET) muestran una disminución de la captación y uso de la glucosa en neuronas de la corteza y estructuras subcorticales de pacientes con ELA (34). Las mutaciones en el gen glucolítico PFKFB3 (codifica la enzima glucolítica fosfofructoquinasa, limitante de la velocidad del proceso) en corteza motora y fibroblastos de estos pacientes podrían explicar el menor uso de la glucosa incorporada en estas neuronas como sustrato energético, y que se desvíe hacia las mayores concentraciones de glucógeno observadas en las médulas espinales de enfermos de ELA, que lo emplearían como fuente de energía. En contraposición, la captación de glucosa en la periferia está aumentada, especialmente en músculo del antebrazo, probablemente debido a las fasciculaciones musculares previamente mencionadas (34).

Además, las células de la glía de individuos con ELA presentan una disminución de la expresión de la proteína de transporte de monocarboxilos 1 (MCT1) y un menor transporte de lactato, que suele servir como aporte complementario de energía a las neuronas. Esto produce daño axonal, pérdida neuronal, inflamación mitocondrial y una

menor tasa de mielinización. Así, la alteración de las MCTs gliales contribuye al desequilibrio energético en ELA (34).

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa cerebral observadas en ELA sugieren que una mejora en el mismo podría ser un enfoque terapéutico viable (34). De hecho, el Riluzol aumenta el metabolismo de la glucosa tanto en el cerebro de la rata como en las células similares a las motoneuronas, al aumentar la translocación de los transportadores de glucosa a la membrana plasmática (5).

1.3.3. Resistencia a la insulina

El músculo es el principal lugar de captación de glucosa en el cuerpo, y por eso se cree que la alta prevalencia de resistencia a la insulina en ELA se debe a la atrofia muscular característica de la enfermedad (34). Sin embargo, la relación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad parece compleja, ya que mientras la Diabetes *Mellitus* tipo 1 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar ELA, la incidencia de Diabetes *Mellitus* tipo 2 se asocia a un retraso de 4 años en la instauración de la misma (34). Quizás el fenotipo característico de los pacientes afectados por estas enfermedades, uno delgado y el otro obeso, pudiese explicar esta contradicción. Además, la sobreexpresión de TDP-43 causa una translocación alterada del transportador de glucosa GLUT4 sensible a la insulina en las fibras musculares y una captación anormal de glucosa mediada por insulina. Por lo tanto, la mala localización de TDP-43, característica presente en casi todas las formas de ELA, podría contribuir a la resistencia a la insulina (34).

1.3.4. Dislipemia

Los pacientes con ELA tienen el doble de probabilidades de presentar niveles de colesterol elevados en sangre, especialmente de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Sin embargo, esto parece tener un efecto protector, pues los pacientes con elevados niveles de colesterol en sangre presentan mejores tasas de supervivencia que aquellos con niveles bajos. Lo mismo ocurre con los triglicéridos, aunque los resultados de estos estudios no resultan significativos (34).

Por otro lado, el uso de ácidos grasos como fuente de energía muscular alternativa a la glucosa parece ser un mecanismo compensatorio que acelera el progreso de la enfermedad. Así, distintos estudios con modelos murinos de ELA han demostrado un mayor uso de ácidos grasos como fuente de energía muscular, en detrimento de la glucosa. Sin embargo, este cambio parece estar relacionado con un aumento de la disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y mayor progresión de la enfermedad (34).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad multifactorial que actualmente carece de tratamiento curativo. El manejo de estos pacientes se basa en la combinación del Riluzol con terapias multidisciplinarias (consistentes en rehabilitación, nutrición y apoyo psicológico, primordialmente) y otorga una supervivencia media de 3 años desde el inicio de los síntomas (22). Sin embargo, esto resulta insuficiente y existen numerosos ensayos clínicos en marcha, con el objetivo de encontrar nuevas dianas terapéuticas que puedan mejorar el pronóstico de la enfermedad, aumentar la calidad de vida de los pacientes, paliar los síntomas relacionados con la degeneración de las motoneuronas y, eventualmente, convertir la ELA en una patología curable.

A pesar de que la etiopatogenia de la enfermedad es en gran medida desconocida, existen múltiples mecanismos moleculares implicados en su desarrollo. Principalmente, en estos pacientes observamos una alteración de la autofagia. Esto conduce a un acúmulo tóxico de proteínas aberrantes a nivel celular, que genera una muerte prematura de las motoneuronas (36). Asimismo, estos pacientes cuentan con sistemas antioxidantes insuficientes, produciendo un aumento de los niveles de ROS (5) y generando daño progresivo en diferentes componentes celulares. La mitocondria es, precisamente, uno de los principales orgánulos afectados. Esto genera alteraciones en la cadena respiratoria, conduciendo hacia un desequilibrio energético (12).

Por su parte, la patología cuenta con alteraciones metabólicas características. Estos pacientes presentan un aumento del gasto energético debido a la alteración del metabolismo lipídico y de la glucólisis. Además, las alteraciones en la glía, la

resistencia a la insulina y la señalización energética aberrante hacen que nos encontremos con gran variedad de vías metabólicas modificadas (39).

Sin embargo, ninguna de las alteraciones descritas se ha erigido como la única responsable del desarrollo de la patología. Todas ellas interaccionan entre sí, generando un ambiente propicio para el progreso de ELA. Así, no contamos con un único blanco molecular al que podamos enfocar todos nuestros esfuerzos terapéuticos.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica evaluando las principales alteraciones moleculares y metabólicas presentes en los pacientes con ELA, así como los principales ensayos clínicos que se han llevado a cabo o que se encuentran actualmente en desarrollo. De esta manera, se busca comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad, analizar las principales dianas terapéuticas actualmente en estudio y discutir qué estrategias podrán ser más relevantes en un futuro.

3. METODOLOGÍA

3.1. BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se realizaron búsquedas en PubMed de artículos publicados en los últimos 5 años. Los términos de búsqueda MeSH empleados fueron Amyotrophic Lateral Sclerosis, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Epidemiology, Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Metabolism, Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Autophagy, Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Mitochondria, Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Oxidative Stress. Además, se utilizaron los filtros disponibles en PubMed “Review”, “Systematic Review” y “Meta-Analysis”, con el objetivo de eliminar todos los ensayos clínicos, estudios observacionales, cartas o comentarios al respecto.

Los criterios de inclusión de los artículos en el trabajo fueron: 1) Revisiones bibliográficas, revisiones clínicas o meta-análisis; 2) Artículos publicados en inglés o castellano; 3) Artículos publicados en los últimos 5 años.

Tal y como indica la **Figura 5**, realizando una búsqueda inicial en PubMed con los términos descritos, se obtuvieron 8.348 artículos en total. Tras aplicar los criterios de inclusión mencionados, éstos se redujeron a 395 artículos. De estos 395, se excluyeron 63 artículos por encontrarse repetidos en las diferentes búsquedas. Así, se revisaron los títulos y resúmenes de los 332 artículos restantes, para finalmente incluir 25 artículos en este trabajo de revisión, por ser los que mejor describían los diferentes aspectos de la enfermedad que se han desarrollado en este trabajo. Asimismo, de la bibliografía de estos estudios incluidos en la revisión se extrajeron otros 17 artículos con el objetivo de analizar más a fondo ciertos aspectos de la enfermedad. De esta manera, se emplearon un total de 42 artículos en la confección de la introducción.

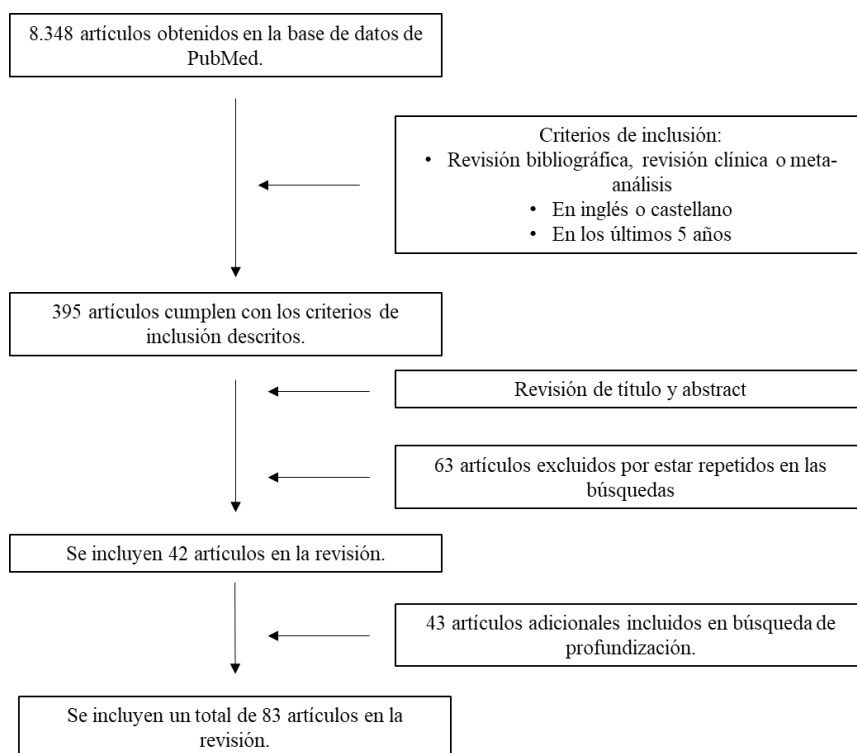


Figura 5. Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión.

Paralelamente, se realizó otra búsqueda de profundización para encontrar artículos referentes específicamente a los mecanismos de acción de los diferentes fármacos incluidos en la revisión. Para ello, se realizaron diferentes búsquedas en PubMed empleando términos referentes a las alteraciones metabólicas de la enfermedad que se

describen en los apartados del trabajo (tales como Iron chelation AND oxidative stress, Creatine AND oxidative stress, etc.), así como los nombres de las diferentes moléculas y terapias estudiadas. Tras analizar el contenido de los artículos encontrados, se añadieron otros 43 artículos para el apartado de resultados-discusión, empleando un total de 83 artículos en esta revisión.

3.2. BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Para la búsqueda de ensayos clínicos, se utilizó la base de datos *ClinicalTrials.gov*. En este caso, se empleó el término Amyotrophic Lateral Sclerosis, combinado con los términos Oxidative Stress, Autophagy, Insulin, Hypermetabolism, Ketogenic Diet, Mitochondria y Metabolism. Asimismo, se aplicó el filtro de “Clinical Trial”, con el objetivo de eliminar de los resultados todos los estudios observacionales.

Los criterios de inclusión y exclusión empleados en esta búsqueda, por tanto, fueron los siguientes: 1) Ensayos clínicos realizados en pacientes humanos, excluyendo aquellos realizados en cualquier tipo de animal o *in vitro*; 2) Ensayos clínicos centrados en el tratamiento de ELA, excluyendo aquellos centrados en técnicas diagnósticas, marcadores bioquímicos o factores pronósticos de la enfermedad; 3) Ensayos clínicos en cualquier estado de reclutamiento, con el objetivo de obtener una visión global completa de todas las estrategias terapéuticas pasadas, actuales y futuras.

Tal y como se muestra en la **Figura 6**, realizando la búsqueda inicial previamente descrita en la base de datos de ensayos clínicos del *National Institutes of Health* en Febrero de 2023, se obtuvieron 774 resultados. Tras excluir todos aquellos ensayos clínicos al aplicar los criterios de inclusión/exclusión establecidos, se obtuvieron un total de 550 resultados. Tras hacer una lectura preliminar de los títulos y funcionamiento de todos estos ensayos, se seleccionaron aquellos dirigidos a las principales alteraciones metabólicas y moleculares desarrolladas en el trabajo. De esta manera, finalmente se incluyeron en la revisión un total de 70 ensayos clínicos. Se incluyen en el apartado de bibliografía aquellos que cuentan con cita bibliográfica. Así, los ensayos se distribuyen de forma subjetiva en diferentes subapartados, todos ellos relacionados con el enfoque que se ha dado en el trabajo a la enfermedad: 34

referentes al estrés oxidativo y las alteraciones mitocondriales (**Tabla A1**), 13 referentes al acúmulo de cuerpos de inclusión (**Tabla A2**) y 23 referentes al metabolismo y dieta de pacientes con ELA (**Tabla A3**). Debido a su extensión, estas tablas se aportan en forma de Anexos al final del trabajo.

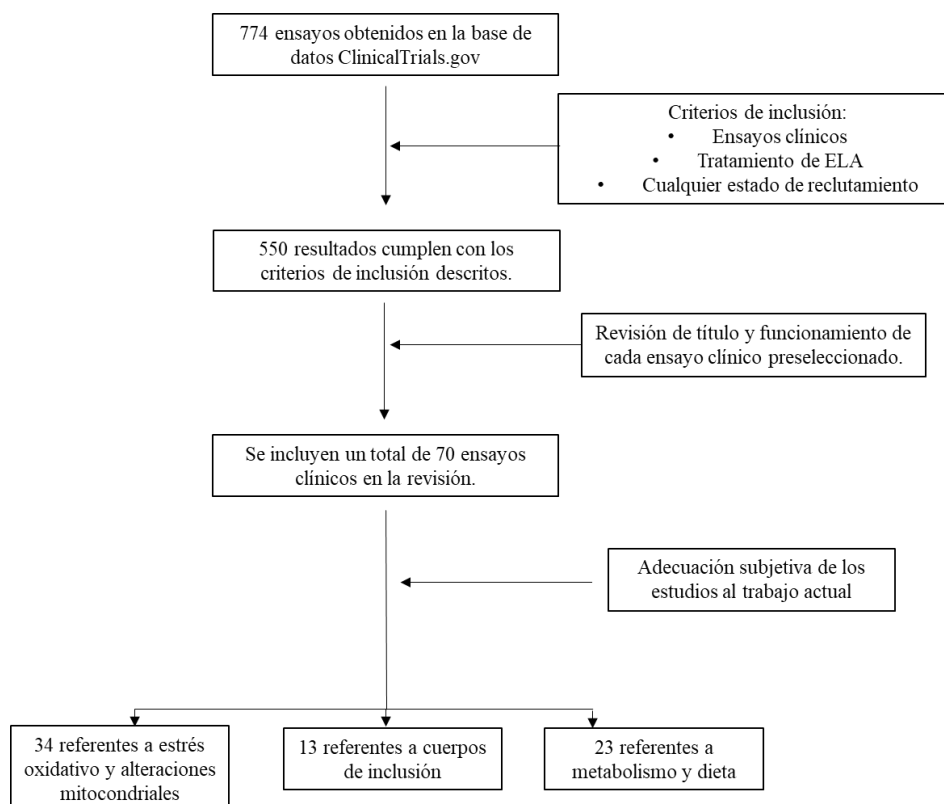


Figura 6. Diagrama de flujo de los ensayos clínicos incluidos en la revisión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la búsqueda bibliográfica realizada, se observó que la mayoría de estrategias actualmente en estudio están centradas en dianas terapéuticas dirigidas a las múltiples alteraciones metabólicas presentes en la enfermedad. Para analizar los ensayos incluidos en la revisión, éstos se dividen en las mismas secciones que hemos seguido en los anteriores apartados del trabajo, y que se resumen en el histograma de la **Figura 7**. En cada uno de estos apartados se describirán las principales características de estos estudios, y se discutirán distintos aspectos de los mismos.

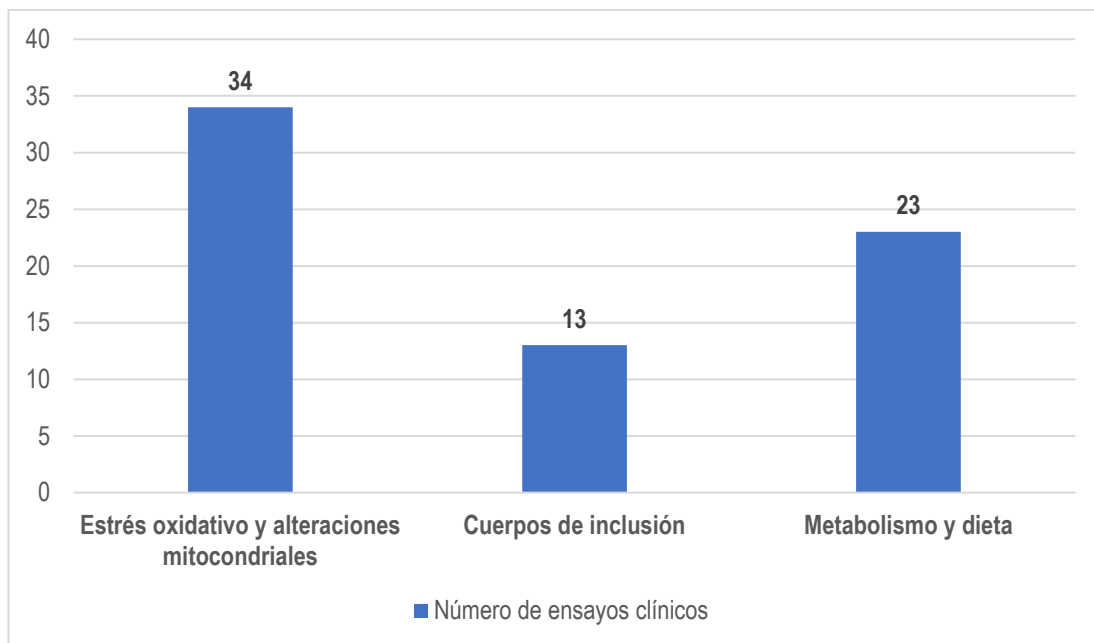


Figura 7. Histograma con el número de ensayos clínicos referentes a cada campo incluidos en esta revisión bibliográfica.

4.1. ESTRÉS OXIDATIVO Y ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN ELA

Como ya se ha comentado, en ELA existe un gran estrés oxidativo, caracterizado por un acúmulo de ROS que daña el DNA mitocondrial, reduce la producción de ATP y genera un desequilibrio energético. Disminuir dicho estrés oxidativo se ha planteado como una posible diana terapéutica. De hecho, los dos principales fármacos empleados actualmente para el manejo de la enfermedad se dirigen a ello: Riluzol y Edaravona. Todos los ensayos comentados en este subapartado se especifican en la **Tabla A1** del Anexo I.

De los ensayos clínicos analizados en este trabajo relacionados con el estrés oxidativo y las alteraciones mitocondriales, 5 se centraban en el **metabolismo del hierro** como medio para aumentar la neuroprotección. Se ha descrito que el hierro libre es capaz de aumentar los niveles celulares de ROS e inducir la ferroptosis, un tipo particular de apoptosis celular (41). En este sentido, 3 de los ensayos (LymphoEnergy, FAIR-ALS II y SAFEFAIRALS) estudiaban la quelación conservadora del hierro empleando la Deferipona, fármaco que favorece la redistribución del hierro por el organismo y evita su agotamiento. Sin embargo, ninguno de ellos cuenta con resultados publicados, a

pesar de ser estudios finalizados. Los otros 2 ensayos se centraron en aumentar los niveles de urato en el organismo, objetivo terapéutico y neuroprotector ya empleado en múltiples enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Párkinson (42). En los ensayos aplicados en ELA (SURE-ALS II e *Inosine in ALS*), se persiguió la elevación del urato mediante la administración de Inosina, que fue segura y bien tolerada. Ésta mostró un aumento del poder antioxidante, y por tanto la conservación del ion férrico, aunque un mayor porcentaje de eventos adversos en pacientes de ELA en comparación al tratamiento con placebo.

Por otro lado, en 11 ensayos clínicos se estudiaron sustancias con poder **antioxidante**, con el objetivo de reducir el estrés oxidativo que encontramos en la enfermedad. Este enfoque terapéutico surge a raíz de un estudio fase III realizado en Japón en 2014 por Takei et al. (43), que mostró que la Edaravona (dosis estudiada de 120 mg diarios, por vía intravenosa) ralentizaba el deterioro funcional en todas las regiones anatómicas, tanto en ELA de inicio bulbar como en las extremidades, reduciendo el estrés oxidativo mediante mecanismos no del todo conocidos. A raíz de los buenos resultados del ensayo, se convirtió en el segundo fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de ELA. Además, actualmente otros tres ensayos en fase III se encuentran en activo, analizando la seguridad y eficacia de la Edaravona por vía oral. El primero de ellos ya ha demostrado que, a las 24 semanas de tratamiento, es segura y bien tolerada. Los otros dos se encuentran en activo, con el objetivo de demostrar la seguridad a las 48 y a las 96 semanas de tratamiento. En caso de que obtuvieran buenos resultados, el fármaco podría emplearse por vía oral. Esto facilitaría la administración del mismo, disminuyendo el número de visitas al hospital de los pacientes con ELA y, probablemente, mejorando su calidad de vida.

Asimismo, otros ensayos estudiaron los Tocotrienoles junto a la vitamina E, la Betametasona (ensayo TRANSLATE), el ácido lipoico y la CC100 (ensayo CC100B), aunque ninguno de ellos cuenta con resultados publicados en la actualidad. También se estudió la Coenzima Q10, cofactor de la cadena de transporte de electrones mitocondrial que potencia la eliminación de radicales libres y que ha demostrado ser neuroprotectora en modelos animales de ELA (44). Sin embargo, ésta no mostró beneficios respecto al tratamiento con placebo en pacientes con ELA (45). En este ámbito, el ensayo MICABO-ALS es el más novedoso. Se encuentra actualmente en

fase de reclutamiento de voluntarios, y pretende estudiar el uso de antioxidantes de venta libre a dosis altas.

Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes con ELA pierden la secreción circadiana de cortisol, presentando mayores niveles nocturnos de esta hormona que controles sanos. También se ha demostrado que no aumentan la secreción de cortisol ante un estrés leve, lo que en conjunto sugiere una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (46). Teniendo en cuenta que el antagonismo selectivo de los receptores de glucocorticoides en modelos animales de la enfermedad atenuó las vías de señalización inflamatorias y excitatorias (47), el ensayo clínico en fase de reclutamiento DAZALS se centrará en la regulación de los niveles de corticoides en estos pacientes. Para ello estudiará la tolerabilidad del Dazucorilant, inhibidor del receptor de glucocorticoides.

Otros 11 ensayos clínicos se centran en potenciar la **neuroprotección** de los pacientes con ELA mediante la administración de diferentes principios activos, con el objetivo de disminuir el estrés oxidativo neuronal mediante distintos mecanismos moleculares.

Entre ellos, el Pramipexol y la Rasagilina actúan regulando la actividad muscular a través del sistema dopaminérgico. El Pramipexol, agonista de la dopamina con acción depuradora de radicales libres, y de estructura similar al Riluzol (48), mejoró la neuroprotección en un primer ensayo, pero no alteró los marcadores de la enfermedad. La Rasagilina, inhibidor de la monoamino oxidasa tipo B, se encarga de regular la apoptosis a nivel mitocondrial, protege a las neuronas de la citotoxicidad de compuestos dopaminérgicos, noradrenérgicos, toxinas serotoninérgicas, colinérgicas y excitotóxicas, así como del estrés oxidativo y de la isquemia. Además, también activa vías de señalización intracelular para inducir la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y BDNF, GDNF y enzimas antioxidantes (49). En dos de los tres ensayos aplicados en ELA, la Rasagilina disminuyó los marcadores de apoptosis y aumentó el potencial de membrana mitocondrial, pero no produjo alteraciones en la escala ALSFRS-R (50), mientras que en el otro ensayo demostró ser capaz de modificar la progresión de la enfermedad (51). Sin embargo, estos resultados favorables fueron obtenidos en un análisis *post hoc*, estudiando un subgrupo de pacientes que no estaba definido al inicio del ensayo clínico. Por ello mismo, para asegurar los beneficios de

la Rasagilina y evitar cometer un error de tipo I, sería necesario volver a realizar el ensayo en este subgrupo de pacientes.

Bajo el mismo objetivo de potenciar la neuroprotección, otros 3 ensayos se centraron en aumentar la producción energética a nivel mitocondrial, con resultados no demasiado alentadores. Así, se estudió la administración de creatina, cuyo mecanismo de acción antioxidante es desconocido. Se postula que se debe a una combinación de mecanismos indirectos (aumenta o normaliza el estado de energía celular) y directos (participa en el mantenimiento de la integridad mitocondrial), pues se ha demostrado que en modelos animales la creatina disminuye la neurodegeneración, mejora la función motora y aumenta la supervivencia (34). Sin embargo, ésta no mostró beneficios en el tratamiento de pacientes con ELA frente a placebo (52). Una de las probables causas del fracaso de la creatina es que ésta ejerce un efecto sinérgico con el entrenamiento físico, de manera que la intensidad y duración del mismo desempeñan un papel importante en su actividad antioxidante (53). Sin embargo, los pacientes con ELA presentan una gran limitación física que les impide realizar entrenamientos de alta intensidad, y posiblemente limite la eficacia de la creatina. Además, la diferencia de efectividad de la creatina entre pacientes con ELA y modelos animales de la enfermedad puede deberse al momento de inicio del tratamiento: en los animales la administración comienza antes de la instauración de los síntomas, y en humanos una vez la enfermedad se ha manifestado.

La Triheptanoína, estudiada en el ensayo PALS, promueve la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, pero tampoco consiguió una reducción significativa en la escala ALSFRS-R ni de los marcadores de estrés oxidativo. Un último estudio (MetFlex) se encuentra en fase de reclutamiento, y estudiará la tolerabilidad y efectos de la Trimetazidina en individuos diagnosticados de ELA. Se trata de un antianginoso inhibidor de la betaoxidación de ácidos grasos que mejora el metabolismo de la glucosa y el metabolismo mitocondrial, promueve la regeneración nerviosa, y presenta efectos antiinflamatorio y antioxidante (54).

Por su parte, otro ensayo clínico (55) demostró que la molécula RNS60 mejoró la capacidad de alimentarse y beber de los pacientes con ELA. Se trata de un producto en investigación con un mecanismo de acción no del todo conocido. Presenta

propiedades inmunomoduladoras y citoprotectoras, que se han demostrado en modelos animales de neuroinflamación, neurodegeneración y daño cerebral (56).

La neuroinflamación es una característica esencial en ELA y se correlaciona directamente con su progresión, pues la activación de la microglía y la entrada de linfocitos T al Sistema Nervioso Central (SNC) ocurren tempranamente, desencadenando la sintomatología (57). Sin embargo, los estudios con inmunosupresores no han demostrado beneficios en el manejo de estos pacientes (58). Esto puede deberse a que estos fármacos afectan a toda la respuesta inmunitaria, incluidos los linfocitos T reguladores encargados de mantener la neuroinflamación bajo control. Y es que se ha demostrado que un mayor número de linfocitos T reguladores se correlaciona con una progresión más lenta de la enfermedad (59). Por todo ello, se ha propuesto que los pacientes con ELA se podrían beneficiar de una modulación inmunitaria más específica, que sea capaz de respetar esta función reguladora. Bajo esta premisa, el ensayo IMODALS ha estudiado la Interleucina 2 (IL-2) en pacientes con ELA. La IL-2 actúa a modo de factor de crecimiento de los linfocitos T reguladores, potenciando su efecto neuroprotector mediante la supresión de la inflamación a nivel de la microglía (60). En el ensayo clínico, la IL-2 ha sido bien tolerada (61) y ha generado un aumento dosis-dependiente de los marcadores de los linfocitos T reguladores, agentes supresores del sistema inmune que se encuentran disminuidos en pacientes con ELA (62). Por su parte, el ensayo Gilenya in ALS ha estudiado el Fingolimod, un fármaco inmunomodulador que antagoniza los receptores de esfingosina 1-fosfato y bloquea la salida de linfocitos de los órganos linfáticos secundarios, reduciendo los linfocitos circulantes. De esta manera, proporciona una modulación inmunitaria más enfocada que los inmunosupresores clásicos y ha demostrado ser seguro y bien tolerado (63).

Otros 3 estudios parecen enfocarse en la **recuperación del tono neuronal** y tienen en común la mejora de la recaptación del glutamato, mejorando la sinapsis. Uno de ellos estudió la restauración de astrocitos con el objetivo de compensar su mal funcionamiento en los pacientes con ELA, restaurando capacidades fisiológicas como la recaptación del exceso de glutamato, la reducción del estrés oxidativo y de otros compuestos tóxicos y la secreción de diferentes factores neuroprotectores. Se trata de un enfoque innovador, pero no cuenta con resultados publicados. Además, el ensayo

clínico GALS (64) estudió la modulación de múltiples vías (que provocan neuroprotección, mejora del tono axonal y del transporte neuronal, la neurogénesis, el aclaramiento de glutamato y la señalización neuronal) mediante la administración del fármaco peptídico GM6. Se trata de un ensayo en Fase IIA con resultados alentadores, que mostró cambios favorables en biomarcadores de ELA y mejoría en el habla y succión bucal en pacientes con ELA avanzada en tratamiento compasivo (64).

A nivel medular los glucocorticoides potencian la mielinización, ejercen efecto antiinflamatorio y controlan la secreción de enzimas esenciales para la función de las motoneuronas (47). Por ello, otro ensayo estudió el Gel Achar (corticotropina o ACTH), que estimula la secreción de glucocorticoides. Sin embargo, el número de pacientes que completaron el tratamiento no fue suficiente para evaluar la eficacia y, debido al riesgo potencial de neumonía, se detuvo el ensayo (65)

Por otro lado, 4 ensayos se han centrado en modular la vía de **recaptación del glutamato**, pues se cree que la excitotoxicidad (es decir, la señalización excesiva y perjudicial de glutamato) contribuye a la degeneración de las motoneuronas en ELA (66). De hecho, el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la misma (Riluzol) funciona inhibiendo la liberación del glutamato, prolongando la esperanza de vida de los pacientes con ELA aproximadamente tres meses.

El ensayo MEDALS estudia la Memantina, antagonista del receptor NMDA ya empleado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero que no mostró mayor eficacia en el tratamiento de ELA que el tratamiento con placebo (67). También se ha analizado el Perampanel, antagonista del receptor de glutamato tipo AMPA ya utilizado como tratamiento antiepiléptico. Este ensayo aún no cuenta con resultados publicados. Además, el ensayo STAR (68) ha estudiado el fármaco AVP-923 compuesto por bromhidrato de dextrometorfano (antagonista no competitivo del receptor NMDA) y sulfato de quinidina (incrementa los niveles plasmáticos del anterior). En el ensayo, se demostró que la combinación de los dos principios activos reduce notablemente la gravedad de la afectación pseudobulbar, disminuye el impacto perjudicial en la vida del paciente, y presenta una alta tolerabilidad (68). De esta manera, la FDA aprobó este medicamento bajo el nombre comercial Nuedexta en el año 2011, para los casos de afectación pseudobulbar (69). Por último, el ensayo

ALSTAR-OL estudió el uso del antagonista del receptor AMPA Talampanel, pero no cuenta con resultados publicados. La modulación de la señalización del glutamato resulta, por lo tanto, una vía prometedora para el tratamiento de los síntomas de ELA, pero no parece que resulte eficaz como vía curativa.

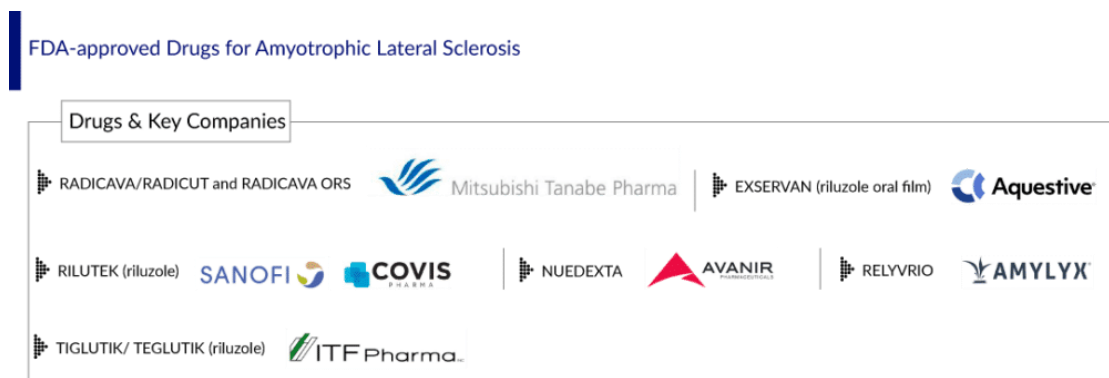


Figura 9. Fármacos aprobados por la FDA para el manejo de la Esclerosis Lateral Amiotrófica y sus principales compañías. Actualmente, se trata de seis fármacos: RELYVRIO (AMX0035, aprobado en 2022), Radicava (Edaravona, aprobada en 2017), Rilutek (Riluzol, aprobado en 1995), Tiglutik (Riluzol espesado aprobado en 2018), Exservan (Riluzol formulación de película oral, aprobado en 2019) y Nuedexta (aprobada en 2011) (70).

A pesar de que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo son características esenciales en las neuronas de los pacientes con ELA, los estudios encaminados a mejorar esta situación no parecen en su mayoría haber mostrado beneficios en comparación al tratamiento actual con Riluzol y Edaravona. Y es que un gran número de ensayos centrados en este ámbito no han publicado sus resultados, lo cual presupone que éstos resultan poco favorecedores. Sin embargo, los ensayos centrados en la partícula GM604 presentan resultados preliminares prometedores. Por su lado, el fármaco AVP-923 obtuvo resultados alentadores, situándose como uno de los pocos fármacos aprobados para el manejo de la enfermedad. Y es que la regulación de la excitotoxicidad ejercida por el glutamato es, esencialmente, una de las dianas terapéuticas más fructíferas que se han estudiado en la ELA. De hecho, dos de los seis fármacos aprobados por la FDA para el manejo de la enfermedad se centran en la modulación de esta vía (Riluzol y AVP-923).

4.2. CUERPOS DE INCLUSIÓN PROTEICOS: AUTOFAGIA Y SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA EN ELA

Tal y como se ha comentado previamente, la Esclerosis Lateral Amiotrófica se considera una proteinopatía TDP-43. Y es que esta proteína se acumula en áreas no motoras del SNC de los pacientes con ELA, formando cuerpos de inclusión citoplásmicos y agotando la proteína TDP-43 normal en el núcleo. Esto produce una degeneración progresiva de las motoneuronas, con la consiguiente reducción de sinapsis, inflamación axonal y degeneración de tejidos no neuronales (40). Con el objetivo de paliar este acúmulo proteico, se han propuesto dos estrategias terapéuticas principales en los últimos años: 1) Mejorar la autofagia y 2) Modular el metabolismo de la insulina en los pacientes con ELA. Todos los ensayos clínicos descritos en este subapartado se especifican en la **Tabla A2** del Anexo II.

Por un lado, la alteración en los procesos de la **autofagia** y del sistema ubiquitina-proteasoma en la enfermedad produce acúmulos de proteínas aberrantes a nivel de las neuronas y células gliales de los pacientes (38), conduciendo a la muerte de las motoneuronas y ejerciendo efectos tóxicos en varias funciones celulares (36). Es por ello que 8 ensayos clínicos se centran en restaurar o mejorar el funcionamiento de este proceso, con el objetivo de frenar la evolución de la enfermedad.

Un ensayo estudió el efecto del Tamoxifeno, modulador selectivo de los receptores estrogénicos (71). Previamente, éste había demostrado la capacidad de mejorar la vía de la autofagia y atenuar la acumulación de TDP-43 en modelos animales de ELA (72). Sin embargo, el ensayo mostró resultados modestos, con un aumento no estadísticamente significativo de la supervivencia y un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses de tratamiento, aunque no al año de tratamiento (71). Es posible que los pobres resultados obtenidos por el Tamoxifeno sean debidos, en parte, a que es una molécula con propiedades antiestrogénicas. Y es que, como ya se ha comentado anteriormente, los estrógenos parecen ser un factor protector de la enfermedad (11). Se ha propuesto que los estrógenos endógenos son neuroprotectores, al mejorar la liberación de neurotrofinas y la interacción con los neurotransmisores, ejerciendo un efecto antioxidante y antiinflamatorio (10).

En la misma línea, el ensayo Co-ALS estudia la Colchicina (73). Se trata de un fármaco económico con un efecto antiinflamatorio potente, ya empleado en el tratamiento de otras enfermedades (tales como la cirrosis biliar primaria o la pericarditis) (74). Aplicado en ELA, se postula que puede ejercer efecto protector al actuar simultáneamente sobre la inflamación y la autofagia. Para ello, la Colchicina potencia la expresión de la proteína de choque térmico B8, promoviendo la autofagia de proteínas mal plegadas a nivel de las motoneuronas e impidiendo el acúmulo de TDP-43 (75). Sin embargo, se trata de un ensayo en activo y carece de resultados publicados.

Por otra parte, un ensayo se encuentra reclutando voluntarios para estudiar el fármaco AP-101, anticuerpo monoclonal que reduce de manera selectiva los niveles de proteína SOD1 defectuosa. El ensayo TIDALS, por su parte, se centra en el Tideglusib, inhibidor irreversible de la glucógeno sintetasa quinasa 3, que reduce los niveles de proteína TDP-43 acumulada en las células. Al tratarse de un enfoque novedoso, ambos ensayos se encuentran en reclutamiento o en activo, y no han publicado sus resultados.

Asimismo, 2 ensayos se centran en el fármaco AMX0035, cuyo mecanismo de acción se basa en reducir simultáneamente el estrés a nivel del retículo citoplasmático asociado al mal plegamiento proteico, así como la disfunción mitocondrial (76). Se trata de una formulación con taurursodiol y fenilbutirato de sodio, que en el ensayo CENTAUR de fase II ha demostrado reducir el riesgo de muerte, traqueostomía o de primera hospitalización frente a placebo (77). Actualmente, el ensayo PHOENIX en fase III se encuentra en marcha para valorar la eficacia del medicamento, que es el más recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de ELA, en 2022 (69).

Por otra parte, un ensayo reciente sin resultados publicados estudia la molécula BIIB-100, inhibidor selectivo de exportación nuclear (SINE) de la exportina 1 encargada de extraer proteínas y RNA del núcleo celular. Se postula que este fármaco puede prevenir la neurodegeneración debida al acúmulo de TDP-43, al evitar la exportación nuclear de la proteína (78). De hecho, los compuestos SINE han mitigado los síntomas motores en modelos animales de ELA (79).

Finalmente, un ensayo estudió el litio como herramienta para inducir la autofagia. Se trata de un fármaco con múltiples mecanismos neuroprotectores, que regula la autofagia y aumenta la degradación de los agregados proteicos (80). Sin embargo, éste

finalizó precozmente tras realizar un análisis intermedio, lo que sugiere que los resultados obtenidos no fueron positivos, o que la administración de litio presentó efectos adversos.

Asimismo, es común que pacientes con ELA presenten una resistencia a la insulina. Como ya se ha dicho, los agregados proteicos de TDP-43 podrían contribuir a su desarrollo (34). Y es que se ha demostrado que la neurotoxicidad derivada de la agregación de proteínas de TDP-43 puede atenuarse significativamente por una deficiencia en la señalización de insulina/factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en modelos animales (81). Por ello, se postula que la **modulación de la insulina** puede ser objetivo de nuevas terapias y 3 ensayos se centraban en el tema. Uno de ellos estudió el efecto del IGF-1 sobre la progresión de la enfermedad. Éste es un factor neurotrófico esencial para el desarrollo normal del sistema nervioso, bloqueador de las vías de muerte celular y promotor de la reinervación muscular, crecimiento y regeneración axonal. Sin embargo, no mostró beneficios respecto al tratamiento con placebo (82). A su vez, un ensayo sin resultados publicados estudió la aplicación de la hormona del crecimiento (GH) en pacientes con ELA. Y es que, al igual que IGF-1, GH es un factor de crecimiento con efecto trófico sobre la regeneración neuronal (83).

Otro ensayo clínico se centró en estudiar el antidiabético oral Pioglitazona (84). Ésta ejerce efectos pleiotrópicos a nivel del metabolismo energético: aumenta la sensibilización a la insulina, disminuye la glucemia y los niveles circulantes de enzimas hepáticas. Además, como efecto secundario produce un aumento de peso (media de 3.6 kg) dependiente de los receptores PPAR- γ neuronales (85). Todos estos efectos, y especialmente el aumento de peso, podrían resultar útiles en el manejo de pacientes con ELA, pues la obesidad moderada (86) y la hiperlipemia controlada (87) se asocian a una mejor supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, el ensayo clínico ha demostrado que la Pioglitazona no produce beneficios sobre la supervivencia de estos pacientes (84).

Existen ensayos clínicos centrados en los cuerpos de inclusión proteicos que no se dirigen hacia la señalización de la insulina ni hacia la autofagia. En este apartado, nos encontramos con el ensayo HIMALAYA, que se encuentra en fase de reclutamiento

para estudiar la molécula SAR443820. Ésta actúa suprimiendo RIPK1, un regulador de la necroptosis (forma de muerte celular necrótica regulada) que promueve tanto la inflamación como la muerte celular. En consecuencia, se considera que RIPK1 puede ser un mediador común de la patología axonal en ELA y otras enfermedades neurodegenerativas (88). Además, como ya se ha comentado, varias quinasas se relacionan con alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad. En este sentido, un ensayo analiza la efectividad del Trametinib, inhibidor de la proteína quinasa MEK ya empleado en el tratamiento del melanoma (89). Se trata de un enfoque menos explorado y el ensayo se encuentra en fase de reclutamiento.

En definitiva, los agregados citoplasmáticos de proteínas en las neuronas y células gliales son características comunes de las diferentes formas de ELA. Por ello mismo, parece lógico afirmar que el sistema de control de calidad y el transporte proteico tienen un papel crucial a la hora de disminuir el acúmulo de estas proteínas y la neurodegeneración que éstas producen. De hecho, un elevado número de ensayos clínicos se centran en estudiar efectores de la autofagia, con resultados dispares tal y como se ha visto a lo largo de este apartado. Así, a pesar de que el uso de la Colchicina y el Tamoxifeno no hayan aportado beneficios en el tratamiento de la enfermedad, el fármaco AMX0035 cuenta con resultados esperanzadores. Asimismo, muchos otros ensayos se encuentran en fase de reclutamiento de voluntarios (AP-101, TIDALS) o en activo actualmente (Co-ALS, HIMALAYA, PHOENIX). Esto pone en evidencia que la autofagia es una diana especialmente novedosa y prometedora, que brinda mejores perspectivas terapéuticas que otras vías analizadas en este trabajo, y que en un futuro podría ofrecer soluciones terapéuticas viables para los pacientes con ELA.

4.3. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO Y MODIFICACIONES DIETÉTICAS EN ELA

Como ya se ha comentado, los pacientes con ELA presentan un aumento del metabolismo basal, lo que resulta en un déficit energético. En consecuencia, estos pacientes disminuyen su IMC, favoreciendo la neurodegeneración y el avance de la enfermedad. Por ello, una nueva línea terapéutica que trata de compensar este déficit energético parece estar desarrollándose como apoyo al tratamiento farmacológico

existente, el cual por sí solo resulta insuficiente. En esta línea se han utilizado las dietas ricas en grasa de manera controlada y los suplementos de sustratos mitocondriales y de creatina (34), como tratamientos complementarios. De esta manera, 23 ensayos se centran en diferentes estrategias dirigidas a las alteraciones metabólicas en la enfermedad. Todos ellos se especifican en la **Tabla A3** del Anexo III.

9 ensayos analizan la aplicación de diferentes **dietas y modificaciones dietéticas**. En este ámbito, surge la idea de aplicar la dieta cetogénica en los pacientes de ELA. Se trata de una dieta baja en hidratos de carbono, alta en grasas y adecuada en proteínas que, al imitar la situación de ayuno, desencadena la producción de cuerpos cetónicos y lleva al organismo a un estado de cetosis (90). De esta manera, la dieta cetogénica y los propios cuerpos cetónicos ejercen múltiples acciones en el SNC: presentan efecto neuroprotector (reducen la producción de ROS, inhiben la glucólisis, regulan la secreción de insulina y mejoran la sensibilidad a la misma), antiinflamatorio (reducen la expresión de citocinas proinflamatorias y la activación de la microglía), reducen la excitabilidad neuronal excesiva y estimulan la autofagia gracias a la privación de glucosa (91). Así, en conjunto, logran mejorar la supervivencia neuronal (92).

En vista de todo ello, un ensayo clínico de fase III se centró en estudiar la seguridad y tolerabilidad de la dieta cetogénica en estos pacientes. Sin embargo, no cuenta con resultados publicados. De todas formas, es complejo implementar esta alimentación en pacientes con ELA, pues requeriría un cambio de hábitos alimentarios a largo plazo. Esto resulta bastante difícil de lograr debido a la disfagia progresiva, el rápido empeoramiento del estado general y la limitada supervivencia de los pacientes. Además, este tipo de alimentación presenta efectos adversos, siendo los más comunes los gastrointestinales, que dificultan su aplicación en un paciente ya de por sí frágil.

Por lo tanto, la administración directa de cuerpos cetónicos ofrece una alternativa más realista en ELA, ya que es de fácil aplicación y permite mantener los hábitos alimentarios habituales del paciente. De esta manera, el ensayo clínico KETO-ALS pretende analizar la tolerabilidad del éster de hidroxibutirato beta en pacientes con ELA. En estudios previos, éste demostró aumentar la autofagia por mecanismos de acción desconocidos en situaciones de déficit energético, mejorando la supervivencia

neuronal (92). Se trata de un ensayo prometedor, en fase de reclutamiento, y por lo tanto sin resultados publicados.

Asimismo, otros 5 ensayos clínicos analizaron diferentes modificaciones dietéticas en pacientes con ELA. Y es que en el año 2013, un ensayo clínico que estudiaba la eficacia de la dieta hipercalórica rica en grasas en estos pacientes demostró que la nutrición enteral hipercalórica es segura y tolerable (93). Además, propuso que la buena supervivencia observada en pacientes con ELA con un IMC elevado podría deberse a que la hiperalimentación controlada con el objetivo de aumentar el IMC puede mejorar el pronóstico de estos pacientes (94). A raíz de este ensayo, el aumento del aporte calórico (especialmente a través de las grasas), y la suplementación dietética se han convertido en dos pilares esenciales en la búsqueda de alternativas terapéuticas para la enfermedad. Y es que las grasas son los nutrientes de mayor densidad calórica, por lo que podrían considerarse más protectoras en estos pacientes, al aportar más energía. Por tanto, una dieta alta en calorías y especialmente alta en grasas, (administrada de forma controlada) podría llegar a ser beneficiosa en ELA (34). En esta línea, un estudio japonés ha demostrado una dieta rica en carbohidratos y pobre en grasas puede aumentar el riesgo de ELA (95). Asimismo, en modelos animales de la enfermedad, la dieta rica en grasas ha corregido anomalías metabólicas, disminuido la pérdida de motoneuronas y alargado la supervivencia. Sin embargo, este estudio no analizó la composición de los macronutrientes de la dieta, por lo que no se ha establecido si los efectos beneficiosos se deben al exceso calórico o al alto contenido en grasas (96). Por el contrario, la restricción calórica acortó la esperanza de vida (34). Por ello, la modificación de la dieta de estos pacientes es uno de los enfoques terapéuticos más repetidos en la búsqueda de ensayos, y de los más estudiados dentro del metabolismo de la enfermedad en los últimos años. Así, los otros 4 ensayos han estudiado la suplementación con probióticos, la dieta rica en grasas en comparación a la dieta rica en hidratos de carbono (ensayo TOLCAL), la suplementación nutricional temprana oral (ensayo NUTRALS) y la suplementación rica en lípidos. Sin embargo, al tratarse de un enfoque terapéutico novedoso y desarrollado primordialmente en los últimos años, ninguno de estos ensayos presenta resultados publicados.

Dentro del enfoque dietético, otros 2 ensayos estudiaron los suplementos dietéticos. Uno de ellos se centró en Amivita (suplemento compuesto por aminoácidos y vitaminas), y otro en la Biotina (que, administrada a altas dosis, potencia la remielinización (97)). Al igual que ocurre con las modificaciones dietéticas, al tratarse de un enfoque reciente, ninguno de los ensayos cuenta con resultados publicados.

Otra estrategia estudiada en 9 ensayos clínicos ha sido la **mejora de la función muscular**. Y es que el músculo esquelético es un objetivo importante para la intervención terapéutica, pues los pacientes con ELA presentan una menor tolerancia al ejercicio, lo que se asocia a un mayor deterioro de la función física con la consiguiente pérdida de calidad de vida (98). Para ello, los ensayos clínicos ME_E_SLA y ENDURANCE analizaron los efectos de la actividad física reglada en pacientes con ELA. El primero de ellos demostró que el entrenamiento activo mantiene la puntuación ALSFRS-R, a diferencia de aquellos pacientes que se mantuvieron exclusivamente con su tratamiento de base. Así, el entrenamiento aeróbico moderado y de fuerza tiene efectos beneficiosos sobre la función física y la aptitud aeróbica de estos pacientes (99). Sin embargo, al igual que ocurre con las modificaciones dietéticas, la corta esperanza de vida y la gran limitación funcional que supone la enfermedad dificultan enormemente el entrenamiento físico en estos pacientes. Por ello mismo, resulta interesante comenzar una terapia rehabilitadora adaptada a las capacidades de cada individuo, desde el mismo momento en el que se diagnostique la enfermedad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes a lo largo de la evolución de la patología. En todo caso, en ausencia de un tratamiento curativo, el entrenamiento físico y el enfoque dietético podrían considerarse más bien como tratamientos paliativos encaminados a mejorar la calidad de vida del paciente con ELA, o como tratamientos que potencien la efectividad de las terapias actuales.

Los ensayos Vitality-ALS y Fortitude-ALS, también centrados en la mejora muscular, estudiaron dos fármacos activadores de la troponina: Tiraseptiv y Reldesemtiv, respectivamente. Sin embargo, ninguno consiguió un impacto significativo (100), y Tiraseptiv fue mal tolerado (101). Actualmente, un nuevo ensayo de fase III (Courage-ALS) está reclutando pacientes para valorar la eficacia del Reldesemtiv. Además, a pesar de carecer de resultados publicados, se ha estudiado el uso del Clenbuterol, simpaticomimético que aumenta la expresión de proteínas musculares.

En la misma línea de potenciar la función del músculo esquelético, el ensayo NMS-ALS se centró en la estimulación magnética neuromuscular (MMS). Ésta mejora significativamente la fuerza muscular del antebrazo y la atrofia muscular, con menor proteólisis y mayor eficacia de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales de acción previos y posteriores a la estimulación, por lo que es poco probable que la mejora en la fuerza muscular se deba a la reinervación (102). Se trata, por tanto, de un ensayo que no tiene una traducción clínica clara, y que podría abrir nuevas puertas a estrategias terapéuticas futuras. De todas maneras, estos ensayos orientan hacia un cambio de perspectiva en cuanto a las recomendaciones a realizar a los pacientes con ELA. Y es que, generalmente, se aconseja que reduzcan su actividad física (99), lo que puede exacerbar la disminución de la tolerancia al ejercicio y la fuerza muscular, potenciar el deterioro cardiovascular y la falta de uso de los músculos, lo que lleva a un ciclo deletéreo de reducción de la función. Por ello, establecer un programa de entrenamiento precoz, adaptado a las capacidades y necesidades de cada paciente, puede resultar una medida terapéutica eficaz a la hora de aminorar el deterioro muscular y la pérdida de fuerza.

En la misma línea, dos ensayos emplean terapias externas para potenciar el músculo. Uno de ellos analiza la estimulación con corriente continua transcraneal y espinal, un método indoloro y no invasivo para estimular el cerebro con el objetivo de paliar los síntomas de la enfermedad. Aplicada en la corteza motora primaria, la estimulación activa el tracto corticoespinal y genera potenciales de acción evocados en los músculos objetivo (103). Sin embargo, no presenta resultados publicados. Otro ensayo estudia el efecto de la ventilación no invasiva nocturna con CPAP. Sin embargo, los participantes consintieron ser asignados al azar, y el ensayo fue convertido en un estudio observacional, por lo que no fue elegible para esta revisión (78).

Se ha propuesto que otra forma de mejorar el soporte trófico en los tejidos afectados por la enfermedad es la **medicina regenerativa**. Por un lado, contamos con el trasplante de células madre. Éstas pueden diferenciarse en células de apoyo, como astrocitos, oligodendrocitos o microglía, beneficiando a las motoneuronas en degeneración al producir factores de crecimiento y citoquinas antiinflamatorias, proporcionando nutrientes y amortiguando el exceso de glutamato (97). El ensayo

estudia las células madre de médula ósea alogénica con compatibilidad HLA, pero no cuenta con resultados publicados. Además, existe otro ensayo que estudia la eficacia de la infusión de plasma de personas sanas en pacientes con ELA, pero tampoco cuenta con resultados publicados. La medicina regenerativa es, por tanto, un enfoque que tuvo su importancia a finales de la década de 2010, pero que no ha llegado a contar con resultados sólidos publicados. De todas formas, teniendo en cuenta la fragilidad de los pacientes con ELA, la inmunosupresión necesaria para llevar a cabo el trasplante de células madre podría ocasionar infecciones de gran gravedad. Este hecho, junto con la dificultad de encontrar donantes de médula ósea compatibles, probablemente haya condicionado que esta estrategia terapéutica haya sido menos investigada.

Otra estrategia terapéutica en auge es la aplicación de **terapias antirretrovirales**, empleadas actualmente en el tratamiento del VIH. Y es que se ha demostrado que los pacientes con ELA, al igual que los de VIH, presentan secuencias del ARN del retrovirus endógeno humano-K (HERV-K) en sus motoneuronas, lo cual resulta neurotóxico y potencia la muerte celular (aunque no hay evidencia de que éste sea el principal factor causante de la patología) (104,105). Uno de los ensayos, actualmente en activo, se centra en la terapia antirretroviral para suprimir los niveles de HERV-K en pacientes con ELA. Por su parte, el ensayo Lighthouse demostró que Triumeq (combinación de Abacavir, Lamivudina y Dolutegravir empleada en el tratamiento del VIH) es seguro y bien tolerado por los pacientes con ELA (106). Actualmente, un ensayo de fase III (Lighthouse II) evalúa el efecto del mismo fármaco en la supervivencia y progresión de la enfermedad. En general, este es uno de los enfoques más novedosos, pues dos ensayos al respecto están en activo, y se prevé que finalicen en 2024 y 2026, respectivamente. De todas formas, al igual que la terapia empleada en el VIH, se trataría de una terapia con un número elevado de fármacos, con todos los efectos secundarios y la dificultad en el manejo que conlleva.

5. PROBLEMÁTICA ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Como se puede ver en el anterior apartado, existen muchos frentes abiertos en la investigación de nuevas terapias para pacientes con ELA. Sin embargo, los resultados de la mayoría de ensayos son más bien modestos, y muchos de ellos ni siquiera llegan

a publicar sus conclusiones. Esto hace que, en esencia, el manejo de estos pacientes no haya cambiado mucho en los últimos años y sigamos enfrentándonos ante una enfermedad que evoluciona progresivamente, hasta el fallecimiento del paciente.

Una de las posibles causas de este problema a la hora de encontrar una diana terapéutica eficaz es la complejidad de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad. Estrés oxidativo, alteraciones mitocondriales, agregación proteica, desequilibrio en la producción energética o la excitotoxicidad glutamatérgica son algunas de las principales vías afectadas a las que hemos hecho referencia en este trabajo, y en las que se centran los principales esfuerzos terapéuticos. Sin embargo, estas alteraciones no son cajones estancos y se relacionan estrechamente entre ellas, afectando a diferentes tejidos y originando un entorno propicio para el desarrollo de la patología. En vista de todo, por tanto, es posible que las dianas terapéuticas a las que se dirigen las investigaciones no sean las adecuadas, al centrarse en vías concretas y no actuar sobre todos los mecanismos que se afectan en la enfermedad en su conjunto.

Por otro lado, múltiples moléculas (Coenzima Q10, Tamoxifeno, antagonistas de los receptores de glucocorticoides, etc.) han obtenido resultados prometedores en modelos animales de la enfermedad. Sin embargo, al aplicar esos mismos compuestos en humanos los resultados no han sido los esperados. Esto puede deberse a varios factores. En primer lugar, los modelos mamíferos de ELA más empleados en investigación son los animales transgénicos SOD1, pero esta mutación solo es responsable del 20% de los casos de ELA familiar y del 1-2% de la variante esporádica. Por ello, la eficacia que determinadas moléculas muestran en estos modelos puede no resultar extrapolable a una cohorte de pacientes. Por otro lado, muchas de las moléculas son testadas en estos modelos animales antes de que éstos presenten síntomas, lo cual no resulta posible en pacientes (en los que, como ya se ha comentado, el retraso diagnóstico oscila entre los 9 y los 24 meses). Asimismo, dada la corta esperanza de vida y el rápido deterioro de estos pacientes, es posible que muchos de los tratamientos estudiados no hayan podido ser aplicados durante el tiempo suficiente como para poder ser eficaces. Tal y como se ha ido comentando, al encontrarnos ante pacientes con un debilitamiento progresivo, muchas de las terapias propuestas no resultan viables en todos los casos (por ejemplo, ante pacientes con debilidad muscular severa resulta poco realista tratar de instaurar un entrenamiento físico intenso).

Por todo esto, al encontrarnos ante una enfermedad multisistémica y multifactorial, es posible que un solo tratamiento no sea suficiente. Es por ello que las nuevas estrategias terapéuticas deben tener como objetivo varios mecanismos y tejidos afectados en la patología. Asimismo, debemos intentar que dichas terapias sean aplicables lo más tempranamente posible y se adapten a la situación funcional del paciente.

6. CONCLUSIONES

1. Existen numerosas alteraciones a nivel molecular y metabólico implicadas en el desarrollo de la ELA. Entre ellas destacan las alteraciones mitocondriales relacionadas con el estrés oxidativo, las modificaciones en la autofagia, los acúmulos de proteínas aberrantes a nivel celular o el desequilibrio del metabolismo energético. Así, es una enfermedad heterogénea en su clínica y presentación.
2. Existen muchos ensayos clínicos centrados en diferentes dianas terapéuticas, que persiguen encontrar una molécula o una intervención eficaz capaz de alargar la esperanza de vida de estos pacientes. Sin embargo, a pesar de la amplia investigación y la cantidad de ensayos clínicos recientes, la ELA continúa siendo una enfermedad progresivamente debilitante y, en última instancia, mortal.
3. Los tratamientos aprobados en la actualidad ofrecen beneficios limitados. Pueden existir diferentes causas que justifiquen la baja tasa de éxito de estos ensayos clínicos, tales como modelos animales no representativos de la heterogeneidad de los pacientes o dianas terapéuticas inadecuadas.
4. En un futuro cercano, las terapias dirigidas a modular el metabolismo parece que tendrán especial relevancia en el manejo de la enfermedad. Dentro de las diferentes estrategias terapéuticas analizadas, destacan el mantenimiento del tono muscular (con el objetivo de mejorar la tolerancia al ejercicio y la fuerza muscular en los pacientes) y la regulación de la autofagia (de hecho, el último fármaco aprobado por la FDA para el manejo de la enfermedad tiene éste como su principal objetivo).
5. Cada vez más ensayos clínicos estudian la eficacia de realizar cambios dietéticos en los pacientes de esta enfermedad. Al tratarse de un enfoque novedoso, no contamos con resultados sólidos que avalen la aplicación de dietas ricas en grasas o suplementos lipídicos. Sin embargo, basándonos en la mayor supervivencia de

aquellos pacientes con IMC y niveles de colesterol elevados, es probable que esta estrategia terapéutica tome especial relevancia en un futuro cercano.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* [Internet]. 2019 [citado 18 de noviembre de 2022];34(1):27-37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316000025>
2. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol* [Internet]. 7 de octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2022];27(10):1918-29. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14393>
3. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2022];32(5):771-6. Disponible en: www.co-neurology.com
4. Verma A. Clinical Manifestation and Management of ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* [Internet]. 2021 [citado 15 diciembre de 2022];1:1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473441/>
5. Motataianu A, Serban G, Barcutean L, Balasa R. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Synergy of Genetic and Environmental Factors. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2022 [citado 6 de noviembre de 2022];23(16):9339. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012603/>
6. Peng B, Yang Q, Joshi RB, Liu Y, Akbar M, Song BJ, et al. Molecular Sciences Role of Alcohol Drinking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 20 de noviembre de 2022];20(21):2316. Disponible en: www.mdpi.com/journal/ijms
7. D'Ovidio F, Rooney JPK, Visser AE, Manera U, Beghi E, Logroscino G, et al. Association between alcohol exposure and the risk of ALS in the Euro-MOTOR study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 13 de diciembre de 2022];90(1):11-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076269/>
8. Meng E, Yu S, Dou J, Jin W, Cai X, Mao Y, et al. Association between alcohol consumption and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of five observational studies. *Neurological Sciences* [Internet]. 2016 [citado 13 de diciembre de 2022];37(8):1203-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-016-2575-0>
9. Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, et al. The sex ratio in ALS: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler*

- [Internet]. 2010 [citado 6 de noviembre de 2022];11(5):439-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20225930/>
10. De Jong S, Huisman M, Sutedja N, Van Der Kooi A, De Visser M, Schelhaas J, et al. Endogenous female reproductive hormones and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2013 [citado 20 de febrero de 2023];260(2):507-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972621/>
 11. Bede P, Elamin M, Byrne S, Hardiman O. Sexual dimorphism in ALS: Exploring gender-specific neuroimaging signatures. *TandF Online* [Internet]. 2014 [citado 13 de diciembre de 2022];15(3-4):235-43. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/21678421.2013.865749>
 12. Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019 [citado 6 noviembre de 2022];710:1329-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669745/>
 13. Cykowski MD, Takei H, Schulz PE, Appel SH, Powell SZ. TDP-43 pathology in the basal forebrain and hypothalamus of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2014 [citado 6 de noviembre de 2022];2(1):1-11. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s40478-014-0171-1>
 14. Ewis L, Owland PR, Hneider EAS. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Medical Progress. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [citado 6 de noviembre de 2022];344(22). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11386269/>
 15. Hardiman O, Van Den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 2011 [citado 6 de noviembre de 2022];7(11):639-49. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrneuro.2011.153>
 16. Lattante S, Ciura S, Rouleau GA, Kabashi E. Defining the genetic connection linking amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with frontotemporal dementia (FTD). *Trends in Genetics* [Internet]. 2015 [citado 16 noviembre de 2022] ;31(5):263-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869998/>
 17. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology* [Internet]. 2007 [citado 5 diciembre de 2022];6(11):994-1003. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17945153/>
 18. Martínez HR, Escamilla-Ocañas CE, Hernández-Torre M. Síntomas neurológicos extra-motores en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* [Internet]. 2018 [citado 21 diciembre 2022];33(7):474-6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305920330_Sintomas_neurolgicos_extra-motores_en_pacientes_con_esclerosis_lateral_amiotrofica
 19. Mehta PR, Jones AR, Opie-Martin S, Shatunov A, Iacoangeli A, Khleifat A Al, et al. Younger age of onset in familial amyotrophic lateral sclerosis is a result of pathogenic

- gene variants, rather than ascertainment bias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2022];90(3):268-71. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/90/3/268>
20. Leighton DJ, Newton J, Stephenson LJ, Colville S, Davenport R, Gorrie G, et al. Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland. *J Neurol* [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2022];266(4):817-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805795/>
 21. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of ALS. *J Neurol Sci* [Internet]. 1994 [citado 8 de febrero de 2023];124Suppl:96-107. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7807156/>
 22. Brettschneider J, del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2013 [citado 25 febrero de 2023];74(1):20-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686809/>
 23. Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales. Aten Primaria* [Internet]. 2021 [citado 12 enero de 2023];53(10):1021-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8435918/>
 24. Benjaminsen E, Alstadhaug KB, Gulsvik M, Baloch FK, Odeh F. Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland county, Norway, 2000-2015: prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2018 [citado 6 de noviembre de 2022];19(7-8):522-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265157/>
 25. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: A revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* [Internet]. 1999 [citado 22 de febrero de 2023];169(1-2):13-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10540002/>
 26. Amayra Caro I, López Paz JF, Pérez E. Enfermedades neuromusculares: Bases para la intervención [Internet]. Bilbao: Universidad de Deusto; 2014 [citado 4 de diciembre de 2022]. p. 89-92. Disponible en: <http://books.google.es/books?id=1WGJAwAAQBAJ>
 27. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in ALS. *The Lancet* [Internet]. 1996 [citado 15 enero de 2023];347(9013):1425-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8676624/>
 28. Fundación Francisco Luzón [Internet]. Madrid: AEF; 2023 [citado 20 de marzo de 2023]. Tratamiento de la ELA; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <https://ffluzon.org/ela/tratamiento-de-la-ela#>

29. 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* [Internet]. 2017 [citado 15 marzo de 2023];16(7):505-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522181/>
30. adELA [Internet]. Madrid: adELA;2017 [citado 20 de marzo de 2023]. Fármacos contra la ELA; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <https://adelaweb.org/farmacos-contra-la-ela/>
31. Guo W, Vandoorne T, Steyaert J, Staats KA, Van L, Bosch D. The multifaceted role of kinases in ALS: genetic, pathological and therapeutic implications. *Brain* [Internet]. 2020 [citado 20 de noviembre de 2022]; 143(6):1651-73. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/143/6/1651/5811091>
32. Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019 [citado 6 febrero de 2023];710:1329-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669745/>
33. Payne BAI, Chinnery PF. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015 [citado 9 de febrero de 2023];1847(11):1347-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26050973/>
34. Nelson AT, Trotti D. Altered Bioenergetics and Metabolic Homeostasis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2022];19(4):1102-18. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-022-01262-3>
35. Babu GN, Kumar A, Chandra R, Puri SK, Singh RL, Kalita J, et al. Oxidant-antioxidant imbalance in the erythrocytes of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients correlates with the progression of disease. *Neurochem Int* [Internet]. 2008 [citado 7 de noviembre de 2022];52(6):1284-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308427/>
36. Cozzi M, Ferrari V. Autophagy Dysfunction in ALS: from Transport to Protein Degradation. *Journal of Molecular Science* [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2022]; 72(22):1456-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02029-3>
37. Chua JP, De Calbiac H, Kabashi E, Barmada SJ. Autophagy and ALS: mechanistic insights and therapeutic implications. *Autophagy* [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2022];18(2):254-82. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=kaup20>
38. Amin A, Perera ND, Beart PM, Turner BJ, Shabanpoor F. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Autophagy: Dysfunction and Therapeutic Targeting. *Cells* [Internet]. 2023 [citado 22 de febrero de 2023]; 12(8):1185. Disponible en: www.mdpi.com/journal/cells

39. Birsa N, Bentham MP, Fratta P. Cytoplasmic functions of TDP-43 and FUS and their role in ALS. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 [citado 22 diciembre de 2022];99:193-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132467/>
40. Liao YZ, Ma J, Dou JZ. The Role of TDP-43 in Neurodegenerative Disease. *Molecular Neurobiology* [Internet]. 2022 [citado 13 de noviembre de 2022];59(7):4223-41. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-022-02847-x>
41. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* [Internet]. 2019 [citado 12 enero de 2023]; 1866(12):1185-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446062/>
42. Schwarzschild MA, Ascherio A, Beal MF, Cudkowicz ME, Curhan GC, Hare JM, et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014 [citado 19 de marzo de 2023];71(2):141-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366103/>
43. Takei K, Takahashi F, Liu S, Tsuda K, Palumbo J. Post-hoc analysis of randomised, placebo-controlled, double-blind study (MCI186-19) of edaravone (MCI-186) in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2017 [citado 19 marzo de 2023];18(supp.1):49-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872913/>
44. Ferrante KL, Shefner J, Zhang H, Betensky R, O'Brien M, Yu H, et al. Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* [Internet]. 2005 [citado 19 de marzo de 2023];65(11):1834-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344537/>
45. Kaufmann P, Thompson JLP, Levy G, Buchsbaum R, Shefner J, Krivickas LS, et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol* [Internet]. 2009 [citado 30 de enero de 2023];66(2):235-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19743457/>
46. Patacchioli FR, Monazzi P, Scontrini A, Tremante E, Caridi I, Brunetti E, Buttarelli FR, Pontieri FE. Adrenal dysregulation in ALS. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2003 [citado 2 febrero de 2023];26(12):23-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15055464/>
47. De Nicola AF, Meyer M, Guennoun R, Schumacher M, Hunt H, Belanoff J, et al. Insights into the Therapeutic Potential of Glucocorticoid Receptor Modulators for Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 21 de marzo de 2023];21(6):2137. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244957/>
48. Yacila G, Sari Y. Potential Therapeutic Drugs and Methods for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Med Chem* [Internet]. 2014 [citado 29 diciembre de 2022];21(31):3583-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24934355/>

49. Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M. Neuroprotective Function of Rasagiline and Selegiline, Inhibitors of Type B Monoamine Oxidase, and Role of Monoamine Oxidases in Synucleinopathies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 29 diciembre de 2022];23(19):1105-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232361/>
50. Macchi Z, Wang Y, Moore D, Katz J, Saperstein D, Walk D, et al. A multi-center screening trial of rasagiline in patients with ALS: Possible mitochondrial biomarker target engagement. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2015 [citado 5 de febrero de 2023];16(0):345. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25832828/>
51. Ludolph AC, Schuster J, Dorst J, Dupuis L, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, et al. Safety and efficacy of rasagiline as an add-on therapy to riluzole in patients with ALS: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [citado 19 de febrero de 2023];17(8):681-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934198/>
52. Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, Conrad T, Taft J, Chilton M, et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* [Internet]. 2004 [citado 5 de febrero de 2023];63(9):1656-61. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/63/9/1656>
53. Arazi H, Eghbali E, Suzuki K. Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: A review of the mechanisms and effectiveness. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 22 enero de 2023]; 13(3): 1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000194/>
54. Scaricamazza S, Salvatori I, Amadio S, Nesci V, Torcinaro A, Giacobuzzo G, et al. Repurposing of Trimetazidine for ALS: A study in SOD1G93A mice. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado 17 de marzo de 2023];179(8):1732. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34783031/>
55. Beghi E, Pupillo E, Bianchi E, Bonetto V, Luotti S, Pasetto L, et al. Effect of RNS60 in ALS: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* [Internet]. 2023 [citado 19 de febrero de 2023];30(1):69-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148821/>
56. Vallarola A, Sironi F, Tortarolo M, Gatto N, De Gioia R, Pasetto L, et al. RNS60 exerts therapeutic effects in the SOD1 ALS mouse model through protective glia and peripheral nerve rescue. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2018 [citado 21 de marzo de 2023];15(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495962/>
57. Alexianu ME, Kozovska M, Appel SH. Immune reactivity in a mouse model of familial ALS correlates with disease progression. *Neurology* [Internet]. 2001 [citado 21 de marzo de 2023];57(7):1282-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11591849/>
58. Werdelin L, Boysen G, Jensen TS, Mogensen P. Immunosuppressive treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1990 [citado

- 21 de marzo de 2023];82(2):132-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2256442/>
59. Beers DR, Henkel JS, Zhao W, Wang J, Huang A, Wen S, et al. Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with ALS. *Brain* [Internet]. 2011 [citado 21 de marzo de 2023];134(5):1293-314. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596768/>
60. Thonhoff JR, Berry JD, Macklin EA, Beers DR, Mendoza PA, Zhao W, et al. Combined Regulatory T-Lymphocyte and IL-2 Treatment Is Safe, Tolerable, and Biologically Active for 1 Year in Persons With ALS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2022 [citado 20 de marzo de 2023];9(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038262/>
61. Camu W, Mickunas M, Veyrone JL, Payan C, Garlanda C, Locati M, et al. Repeated 5-day cycles of low dose aldesleukin in amyotrophic lateral sclerosis (IMODALS): A phase 2a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 [citado 19 de febrero de 2023];59. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02059759>
62. Giovannelli I, Bayatti N, Brown A, Wang D, Mickunas M, Camu W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis transcriptomics reveals immunological effects of low-dose interleukin-2. *Brain Commun* [Internet]. 2021 [citado 19 de febrero de 2023];3(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409288/>
63. Berry JD, Paganoni S, Atassi N, Macklin EA, Goyal N, Rivner M, et al. Phase IIa trial of fingolimod for amyotrophic lateral sclerosis demonstrates acceptable acute safety and tolerability. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 [citado 20 de febrero de 2023];56(6):1077-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662296/>
64. Kindy M, Lupinacci P, Chau R, Shum T, Ko D. A Phase 2A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of GM604 in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS Protocol GALS-001) and a single compassionate patient treatment (Protocol GALS-C). *F1000Res* [Internet]. 2017 [citado 7 de febrero de 2023];6:230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057745/>
65. ELA Andalucía [Internet]. Sevilla: ELA Andalucía;2019 [citado 20 de febrero de 2023]. El ensayo clínico con el Gel HP Acthar para ELA se ha cerrado debido a problemas de neumonía; [aproximadamente 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.elaandalucia.es/WP/ensayo-clinico-gel-hp-acthar-ela-se-ha-cerrado-debido-problemas-neumonia/>
66. Taylor JP, Brown RH, Cleveland DW. Decoding ALS: From Genes to Mechanism. *Nature* [Internet]. 2016 [citado 21 de marzo de 2023];539(7628):197-206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27830784/>

67. Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2010 [citado 20 de febrero de 2023];11(5):456-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565333/>
68. 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* [Internet]. 2010 [citado 19 de febrero de 2023];68(5):693-702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20839238/>
69. The ALS Association [Internet]. Washington: The ALS Association; 2023 [citado 20 de marzo de 2023]. FDA-Approved Drugs for Treating ALS; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.als.org/navigating-als/living-with-als/fda-approved-drugs>
70. Delveinsight [Internet]. Las Vegas: Delveinsight; 2022 [citado 19 de marzo de 2023]. Evolving Landscape of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Treatment; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.delveinsight.com/blog/evolving-als-treatment-landscape>
71. Chen PC, Hsieh YC, Huang CC, Hu CJ. Tamoxifen for ALS: A randomized double-blind clinical trial. *Medicine* [Internet]. 2020 [citado 4 de febrero de 2023];99(22):204-23. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/05290/Tamoxifen_for_amyotrophic_lateral_sclerosis_A.85.aspx
72. Wang IF, Tsai KJ, Shen CKJ. Autophagy activation ameliorates neuronal pathogenesis of FTL^D-U mice: a new light for treatment of TARDBP/TDP-43 proteinopathies. *Autophagy* [Internet]. 2013 [citado 19 de marzo de 2023];9(2):239-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23108236/>
73. Mandrioli J, Crippa V, Cereda C, Bonetto V, Zucchi E, Gessani A, et al. Proteostasis and ALS: protocol for a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial for colchicine in ALS (Co-ALS). *BMJ Open* [Internet]. 2019 [citado 4 de febrero de 2023];9(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152038/>
74. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 [citado 19 de marzo de 2023];38(6):411-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973929/>
75. Crippa V, D'Agostino VG, Cristofani R, Rusmini P, Cicardi ME, Messi E, et al. Transcriptional induction of the heat shock protein B8 mediates the clearance of misfolded proteins responsible for motor neuron diseases. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 19 de marzo de 2023];6:228-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961006/>

76. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NEJM* [Internet]. 2020 [citado 13 enero de 2023];383(10):919-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877582/>
77. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Berry JD, Elliott MA, et al. Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in ALS: long-term results from the CENTAUR trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2022 [citado 19 de febrero de 2023];93(8):871-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577511/>
78. Archbold HC, Jackson KL, Arora A, Weskamp K, Tank EMH, Li X, et al. TDP43 nuclear export and neurodegeneration in models of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [citado 20 de marzo de 2023];8(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545601/>
79. London CA, Bernabe LF, Barnard S, Kisseberth WC, Borgatti A, Henson M, et al. Preclinical Evaluation of the Novel, Orally Bioavailable Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-335 in Spontaneous Canine Cancer: Results of a Phase I Study. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 20 de marzo de 2023];9(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503695/>
80. Motoi Y, Shimada K, Ishiguro K, Hattori N. Lithium and autophagy. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2014 [citado 19 de marzo de 2023];5(6):434-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738557/>
81. Zhang T, Mullane PC, Periz G, Wang J. TDP-43 neurotoxicity and protein aggregation modulated by heat shock factor and insulin/IGF-1 signaling. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2011 [citado 18 de marzo de 2023];20(10):1952. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21355045/>
82. Sorenson EJ, Windbank AJ, Mandrekar JN, Bamlet WR, Appel SH, Armon C, et al. Subcutaneous IGF-1 is not beneficial in 2-year ALS trial. *Neurology* [Internet]. 2008 [citado 4 de febrero de 2023];71(22):1770-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029516/>
83. Bianchi VE, Locatelli V, Rizzi L. Neurotrophic and Neuroregenerative Effects of GH/IGF1. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [citado 22 de marzo de 2023];18(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149058/>
84. Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado 20 de febrero de 2023];7(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22715372/>
85. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *NEJM* [Internet].

- 2011 [citado 19 de marzo de 2023];364(12):1104-15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1010949>
86. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills AM. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2011 [citado 19 de marzo de 2023];44(1):20-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21607987/>
87. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in ALS. *J Neurol* [Internet]. 2011 [citado 19 de marzo de 2023];258(4):613-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128082/>
88. Ito Y, Ofengeim D, Najafov A, Das S, Saberi S, Li Y, et al. RIPK1 Mediates Axonal Degeneration By Promoting Inflammation and Necroptosis in ALS. *Science* [Internet]. 2016 [citado 20 de marzo de 2023];353(6299):603-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27493188/>
89. Zeiser R, Andrlová H, Meiss F. Trametinib (GSK1120212). *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2018 [citado 19 de marzo de 2023];211:91-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069762/>
90. Jiang Z, Yin X, Wang M, Chen T, Wang Y, Gao Z, et al. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging Dis* [Internet]. 2022 [citado 19 de marzo de 2023];13(4):1146-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35855338/>
91. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 [citado 19 de marzo de 2023];15(4):1018-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225789/>
92. Camberos-Luna L, Gerónimo-Olvera C, Montiel T, Rincon-Heredia R, Massieu L. The Ketone Body, β -Hydroxybutyrate Stimulates the Autophagic Flux and Prevents Neuronal Death Induced by Glucose Deprivation in Cortical Cultured Neurons. *Neurochem Res* [Internet]. 2016 [citado 19 de marzo de 2023];41(3):600-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303508/>
93. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al. Hypercaloric enteral nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2014 [citado 19 de febrero de 2023];383(9934):2065-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582471/>
94. D'antona S, Caramenti M, Porro D, Castiglioni I, Cava C. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diet Review. *Foods* [Internet]. 2021 [citado 19 de febrero de 2023];10(12):3128. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34945679/>

95. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, et al. Nutritional status and risk of ALS in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2007 [citado 20 de febrero de 2023];8(5):300-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17852010/>
96. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, et al. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2020 [citado 20 de febrero de 2023];87(2):206-16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25661>
97. Wobst HJ, Mack KL, Brown DG, Brandon NJ, Shorter J. The clinical trial landscape in ALS: Past, present, future. *Med Res Rev* [Internet]. 2020 [citado 20 de febrero de 2023];40(4):1352-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043626/>
98. Lanfranconi F, Ferri A, Corna G, Bonazzi R, Lunetta C, Silani V, et al. Inefficient skeletal muscle oxidative function flanks impaired motor neuron recruitment in ALS during exercise. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 19 de marzo de 2023];7(1):2951. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592858/>
99. Ferri A, Lanfranconi F, Corna G, Bonazzi R, Marchese S, Magnoni A, et al. Tailored Exercise Training Counteracts Muscle Disuse and Attenuates Reductions in Physical Function in Individuals With ALS. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [citado 19 de febrero de 2023];10:1537. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920728/>
100. 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* [Internet]. 2021 [citado 19 de febrero de 2023];22(3-4):287-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969758/>
101. Shefner JM, Cudkowicz ME, Hardiman O, Cockroft BM, Lee JH, Malik FI, et al. A phase III trial of tirasemtiv as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2019 [citado 20 de febrero de 2023];0(0):584-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081694/>
102. Musarò A, Dobrowolny G, Cambieri C, Onesti E, Ceccanti M, Frasca V, et al. Neuromuscular magnetic stimulation counteracts muscle decline in ALS patients: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 4 de febrero de 2023];9(1):2837. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808899/>
103. Ni Z, Chen R. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2015 [citado 19 de marzo de 2023];4(1):22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579223/>

104. Arru G, Galleri G, Deiana GA, Zarbo IR, Sechi E, Bo M, et al. HERV-K Modulates the Immune Response in ALS Patients. *Microorganisms* [Internet]. 2021 [citado 19 de marzo de 2023];9(8):1784. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34442863/>
105. Douville RN, Nath A. Human Endogenous Retrovirus-K and TDP-43 Expression Bridges ALS and HIV Neuropathology. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 19 de marzo de 2023];8:1986. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075249/>
106. Gold J, Rowe DB, Kiernan MC, Vucic S, Mathers S, van Eijk RPA, et al. Safety and tolerability of Triumeq in ALS: the Lighthouse trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2019 [citado 19 de marzo de 2023];20(7-8):595-604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284774/>
107. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Brassington R, Mustafa N. Mechanical ventilation for ALS/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 19 de febrero de 2023];10(10): CD004427. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982219/>

Anexo I

Tabla A1. Descripción de los ensayos incluidos en la revisión que evalúan tratamientos dirigidos al **estrés oxidativo** y **alteraciones mitocondriales** en ELA.

	Ensayo clínico y Referencia	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Descripción	Resultados
METABOLISMO DEL HIERRO	NCT02880033 LymphoEnergy	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación paralela	Eficacia de Deferiprona en el estrés oxidativo de células mononucleares de sangre periférica y plaquetas de pacientes con ELA, Párkinson y controles sanos.	N: 90 Monocéntrico: Francia Fase: No especificada Intervención: Deferiprona; Placebo 2011 a 2020	No publicados.
	NCT03293069 FAIR-ALS II	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia de la Deferiprona como neuroprotector en pacientes con ELA.	N: 372 Multicéntrico: Francia Fase III Intervención: Deferiprona (600 mg); Placebo (dos cápsulas diarias) 2019 a 2023	Ensayo activo, resultados no publicados.
	NCT02164253 SAFEFAIRALS	Ensayo clínico abierto Aleatorización no especificada Asignación de un solo grupo	Seguridad y eficacia de tratamiento quelante del hierro con Deferiprona en pacientes con ELA.	N: 23 Monocéntrico: Francia Fase II Intervención: Deferiprona (30mg/kg/d, vía oral) 2013 a 2016	No publicados.
	NCT03168711 SURE-ALS II	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Tolerabilidad y seguridad de la elevación de los niveles de urato sérico a 7-8mg/dL con Inosina oral diaria en pacientes con ELA.	N: 48 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Inosina (1-6 cápsulas diarias de 500 mg); Placebo (azúcar) 2017 a 2020	Tolerabilidad: 85% pacientes con Inosina y 77% placebo finalizaron el ensayo. Tasa mortalidad: Inosina 0%; placebo 11.1% Incidencia eventos adversos graves: 28.57% Inosina y 11.1% Placebo

	NCT02288091 Inosine in ALS	Ensayo clínico abierto Aleatorización no especificada Asignación de un solo grupo	Seguridad (eventos adversos, examen físico, pruebas de laboratorio) y tolerabilidad (capacidad de completar el estudio de 12 semanas) de la Inosina para elevar el urato como antioxidante en la ELA.	N: 32 Multicéntrico: Estados Unidos Fase I Intervención: Inosina (3 gr diarios, 12 semanas) 2015 a 2016	Aumento del poder antioxidante del ión férrico. 96% completaron el estudio (Mortalidad 4%). Efectos adversos: absceso abdominal (incidencia 4%), disnea (incidencia 4%), fallo respiratorio (4%); gastrointestinales, fatiga, debilidad, caídas, pérdida de peso.
ANTIOXIDANTE	NCT01492686 MCI-186 for Treatment of ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de MCI-186 (Edaravona) vía intravenosa en pacientes con ELA.	N: 137 Multicéntrico: Japón Fase III Intervención: MCI-186 (120 mg diarios); Placebo 2011 a 2014	Se demuestra la superioridad de Edaravona sobre el placebo: ralentiza el deterioro funcional en todas las regiones anatómicas, con similar efecto en pacientes con inicio bulbar y en las extremidades (43).
	NCT04165824	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y tolerabilidad a largo plazo (24 y 48 semanas) de la Edaravona oral en pacientes con ELA.	N: 185 Multicéntrico: Estados Unidos Fase III Intervención: MT-1186 (Edaravona oral) 2019 a 2021	A las 24 semanas, la Edaravona oral es segura y bien tolerada. No se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.
	NCT05178810 ADORE	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia del tratamiento con FAB 122 (Edaravona) en pacientes con ELA.	N: 300 Multicéntrico: Bélgica, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, Polonia, Portugal, España, Suecia, Reino Unido Fase III Intervención: FAB122 (100 mg diarios); Placebo 2021 a 2024	No publicados.

NCT04577404	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y tolerabilidad a largo plazo (96 semanas) de la Edaravona oral en pacientes con ELA.	N: 140 Multicéntrico: Estados Unidos Fase III Intervención: MT-1186 (Edaravona oral) 2020 a 2023	No publicados.
NCT04140136 Vitamin E Mixed Tocotrienols In ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y efecto de los tocotrienoles junto a Vitamina E en el retraso de la progresión de la ELA.	N: 20 Monocéntrico: Malasia Fase II Intervención: Tocotrienol (400 mg/d, 24 semanas) o placebo (aceite de palma) 2017 a 2020	No publicados.
NCT03049046 CC100B	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y tolerabilidad de diferentes dosis de CC100 diarias en pacientes con ELA.	N: 21 Monocéntrico: Estados Unidos Fase I Intervención: CC100 (synthetic caffeic acid phenethylester) dosis de 250, 500 y 1000 mg/d durante 7 días, o placebo (7 días) 2017 a 2018	No publicados.
NCT03707795 TRANSLATE	Ensayo clínico con ciego simple No aleatorizado Asignación paralela	Acción antioxidante de la Betametasona en pacientes de ELA con mutaciones en el gen FUS.	N: 6 Monocéntrico: Estados Unidos Fase I Intervención: Betametasona sodium phosphate/betamethasone acetate (30 mg im/d, 4 días) 2017 a 2019	No publicados.

NCT04244630 MICABO-ALS	Ensayo clínico abierto Aleatorización no especificada Asignación de un solo grupo	Eficacia de sustancias antioxidantes de venta libre a dosis elevadas en progresión de la ELA.	N estimada: 60 Mnocéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Antioxidantes de venta libre (vitamina E, N-acetilcisteína, L-cistina, nicotinamida, taurursodiol) 2022 a 2023	En reclutamiento
NCT00243932 High Dose CoQ10 in ALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia antioxidante de la coenzima Q10 en la ELA. Seleccionar la dosis idónea para un posible estudio de fase III más amplio.	N: 185 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: CoQ10 (2,700mg ó 1,800mg) o placebo (tres cápsulas diarias) 2005 a 2008	La dosis más eficaz (2.700 mg) no mostró diferencias significativas entre respecto a placebo. No hay evidencia suficiente para un estudio fase 3 (45)
NCT04518540 Lipoic Acid in ALS	Ensayo clínico ciego simple Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia del ácido lipoico en el tratamiento de pacientes con ELA.	N: 150 Monocéntrico: China Fase: no especificada Intervención: Ácido lipoico (600 mg con 250 mL de suero salino, diario); Placebo 2020 a 2022	No publicados
NCT05407324 DAZALS	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de CORT113176 (dazucorilant) en pacientes con ELA.	N: 198 Multicéntrico: Países Bajos Fase II Intervención: Dazucorilant (300 mg diarios); Dazucorilant (150 mg diarios); Placebo 2022 a 2024	En reclutamiento.

NEUROPROTECCIÓN	NCT00600873 R(+) PPX High Dose Treatment of ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y tolerabilidad de R(+) PPX a dosis ascendentes (30; 60 y 100mg/d) en pacientes con ELA incipiente. Control de sus niveles en plasma y LCR, y biomarcadores de estrés oxidativo.	N: 10 Monocéntrico: Estados Unidos Fase: II Intervención: R(+) pramipexole dihydrochloride monohydrate (100 mg oral, diario) 2008 a 2009	Altas dosis de R+PPX fueron toleradas y mejoraron la neuroprotección, pero sin cambios en marcadores de ELA. Se observaron efectos alentadores pero no significativos.
	NCT00140218 R(+) Pramipexole in Early ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Utilidad antioxidante de R(+) Pramipexole en pacientes con ELA incipiente.	N: 30 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención R(+) Pramipexole dihydrochloride monohydrate 10 mg, oral 2005 a 2007	No publicados
	NCT01786603 Rasagilina in Subjects With ALS	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y efectos de la Rasagilina en la progresión de la ELA.	N: 80 Monocéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Rasagilina 2 mg/d; Placebo (12 meses) 2013 a 2016	No publicados.
	NCT01232738 Rasagilina in Patients With ALS	Ensayo clínico abierto Aleatorización no especificada Asignación de un solo grupo	Seguridad y eficacia de la Rasagilina en el retraso de la progresión de la ELA.	N: 36 Multicéntrico: Canadá, Estados Unidos Fase II Intervención: Rasagilina (2mg/d) 2011 a 2016	No hubo eventos adversos graves relacionados con la Rasagilina. El evento adverso más frecuente fue la náusea (11,1 %). No mejoró la tasa de disminución en el ALSFRS-R. La rasagilina cambió los biomarcadores en 12 meses: aumentó el potencial de la membrana mitocondrial y disminuyeron los marcadores de apoptosis (50).

NCT01879241 Rasagiline in ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia, seguridad y tolerabilidad de 1 mg diario de Rasagilina en pacientes con ELA en tratamiento con Riluzole.	N: 252 Multicéntrico: Alemania Fase II Intervención: Rasagilina (1 mg diario); Placebo 2013 a 2016	La rasagilina fue segura en pacientes con ELA y no hubo diferencias en el resultado primario de supervivencia. El análisis <i>post-hoc</i> sugirió que la rasagilina podría modificar la progresión de la enfermedad en pacientes con pendiente inicial de la ALSFRS-R superior a 0,5 puntos por mes al inicio del estudio (51).
NCT00005766 Creatine in ALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de la Creatina en pacientes con ELA.	N: 114 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Creatina (5g/d) o Placebo 2000 a 2005	No se demostró ningún beneficio de la creatina en la progresión de la ELA (52).
NCT03506425 PALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y tolerabilidad de la Triheptanoína , efectos en el metabolismo energético cerebral, el estrés oxidativo y evolución de la ELA.	N: 15 Monocéntrico: Estados Unidos Fase 2 Intervención: Triheptanoína 1 g/kg/d 2018 a 2019	Reducción no significativa de escala ALSFRS-R y de marcadores de estrés oxidativo.
NCT04788745 MetFlex	Ensayo clínico abierto sin placebo Aleatorización no especificada Asignación de un solo grupo	Seguridad, tolerabilidad, farmacodinamia y efectos de la Trimetazidina en el tratamiento de la ELA.	N estimada: 36 Multicéntrico: Australia, Holanda, Reino Unido Fase II Intervención: Trimetazidina 35mg (dos pastillas diarias) 2021 a 2022	En reclutamiento.

	NCT02988297 Nebulized RNS60 for the Treatment of ALS	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Efectividad del RNS60 en el tratamiento de ELA.	N: 140 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: RNS60 nebulizado; Placebo 2022 a 2024	La tasa media de disminución de la FVC y el dominio de comer y beber de ALSAQ-40 fue más lenta en el brazo tratado con. Los eventos adversos fueron similares en los dos brazos (55).
	NCT01786174 Gilenya in ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y tolerabilidad del Fingolimod oral en pacientes con ELA.	N: 30 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Fingolimod (0.5mg diarios); Placebo 2013 a 2015	Fingolimod es seguro y bien tolerado y puede reducir los linfocitos circulantes en pacientes con ELA (63).
	NCT02059759 IMODALS	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y respuesta temprana de células T reguladoras a dos dosis bajas de IL-2 en comparación con el placebo en pacientes con ELA	N: 36 Multicéntrico: Francia Fase II Intervención: IL-2 (1 MIU diario); IL-2 (2 MIU diarios); Placebo 2015 a 2016	IL-2 es bien tolerada e inmunológicamente eficaz en pacientes con ELA. (61) Aumento dosis-dependiente de marcadores células T reguladoras al final del tratamiento (62).
TONO NEURONAL	NCT03482050 Transplantation of Astrocytes Derived From Human Embryonic Stem Cells, in Patients With ALS	Ensayo clínico abierto no especificada Aleatorización no Asignación secuencial	Seguridad, tolerabilidad y efectos terapéuticos del trasplante de astrocitos derivados de células madre embrionarias humanas en pacientes con ELA incipiente.	N: 16 Monocéntrico: Israel Fase: I/IIA Intervención: AstroRx intratecal 2018 a 2020	No publicados.

	NCT01854294 GALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Efectos de GM604 en la progresión clínica y expresión proteica de la ELA	N: 12 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: GM604 (bolo IV lento de 6,4 ml por dosis; total de 6 dosis en 2 semanas). Placebo (Salino bacteriostático) 2013 a 2014	Cambios favorables en biomarcadores de ELA. Mejoría en el habla y succión bucal de paciente con ELA avanzada en tratamiento compasivo (64).
	NCT03068754 Acthar® Gel for ALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia y seguridad del Gel Acthar® en el tratamiento de sujetos con ELA.	N: 143 Multicéntrico: Estados Unidos, América del Sur Fase III Intervención: Acthar (Corticotropina en inyección subcutánea); Placebo 2017 a 2019	El número de pacientes que completaron el tratamiento no fue suficiente para evaluar la efectividad y, debido al riesgo potencial de neumonía, se detuvo el ensayo (65).
GLUTAMATO	NCT00353665 MEDALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia de la Memantina (antagonista del receptor NMDA empleado en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer) en detener la progresión de ELA, asociada al riluzol.	N: 63 Monocéntrico: Portugal Fase III Intervención: memantina (10 mg) y riluzol; Placebo y riluzol 2005 a 2009	La memantina no mostró más eventos adversos que placebo, es bien tolerada y segura en pacientes con ELA. No mostró mayor eficacia que el placebo (67).
	NCT03377309	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Tolerabilidad y seguridad del nuevo antagonista AMPA, Perampanel , en pacientes diagnosticados con ELA.	N: 6 Monocéntrico: Líbano Fase II Intervención: Fycompa (2 mg diarios ascendentes hasta 8 mg diarios) 2020 a 2021	No publicados.

	<p>NCT00573443</p> <p>STAR</p>	<p>Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela</p>	<p>Seguridad, tolerabilidad y eficacia de dos dosis diferentes de AVP-923 (bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina) para la afectación pseudobulbar en pacientes con ELA o esclerosis múltiple.</p>	<p>N: 326 Multicéntrico: Estados Unidos Fase III Intervención: AVP-923 30/10 (30 mg dextrometorfano/10 mg de quinidina); AVP-923 20/10 (20 mg dextrometorfano/10 mg de quinidina); Placebo 2007 a 2009</p>	<p>El dextromorfano junto con quinidina reduce notablemente la frecuencia y gravedad de la afectación pseudobulbar, disminuye el impacto perjudicial en la vida del paciente, con seguridad satisfactoria y alta tolerabilidad (68).</p>
	<p>NCT00982150</p> <p>ALSTAR OL</p>	<p>Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo</p>	<p>Tolerabilidad y seguridad de Talampanel en pacientes con ELA.</p>	<p>N: 446 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Talampanel 150 mg diarios 2009 a 2010</p>	<p>No publicados.</p>

Anexo II

Tabla A2. Descripción de los ensayos incluidos en la revisión que evalúan tratamientos dirigidos a los **cuerpos de inclusión proteicos** en ELA.

	Ensayo clínico y Referencia	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Descripción	Resultados
AUTOFAGIA	NCT02166944 Tamoxifen in Patients With Motor Neuron Disease	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Efecto del Tamoxifeno en pacientes con ELA tratados con Riluzol.	N: 18 Monocéntrico: Taiwán Fase: II Intervención: Tamoxifeno (40mg/d) o Placebo, además de Riluzole (100 mg/d) 2014 a 2019	Tamoxifeno genera un aumento no significativo estadísticamente de la tasa de supervivencia. Genera una progresión más lenta los primeros 6 meses en la escala ALSFRS, no a los 12 (71).
	NCT03693781 Co-ALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Efectos de la Colchicina a diferentes dosis (0.01 o 0.05 mg/kg/d) en comparación a placebo en pacientes con ELA.	N: 54 Multicéntrico: Italia Fase: II Intervención: Colchicina (0.01 o 0.05 mg/kg/d) o Placebo mg oral, diario) 2019 a 2022	Ensayo en activo (73).
	NCT05039099 AP-101 in ALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad, tolerabilidad, marcadores farmacodinámicos y farmacocinética de AP-101 en pacientes con ELA familiar y esporádica.	N: 63 Multicéntrico: Estados Unidos, Canadá, Alemania, Corea, Suecia Fase II Intervención: AP-101 vía intravenosa; Placebo 2021 a 2023	En reclutamiento.

NCT05105958 TIDALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y tolerabilidad de Tideglusib , tratamiento que ya está en ensayos clínicos para otras afecciones neuromusculares, en pacientes con ELA	N: 98 Multicéntrico: Suiza Fase II Intervención: Tideglusib (1000 mg diarios); Placebo 2021 a 2023	No publicados.
NCT03127514 CENTAUR	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de AMX0035 para el tratamiento de la ELA.	N: 137 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: AMX0035 (Formulación patentada de taurursodiol y fenilbutirato de sodio); Placebo 2017 a 2021	El riesgo de cualquier evento clave fue un 47% menor en pacientes que recibieron AMX0035 frente a placebo, también se redujo el riesgo de muerte o traqueostomía y de primera hospitalización (77).
NCT05021536 PHOENIX	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de AMX0035 para el tratamiento de ELA	N: 600 Multicéntrico: Estados Unidos Fase III Intervención: AMX0035 (formulación patentada de taurursodiol y fenilbutirato de sodio); Placebo 2021 a 2023	No publicados.
NCT03945279 BIIB100 Administered Orally to Adults With ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación secuencial	Seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de dosis ascendentes de BIIB100 oral en el tratamiento de ELA.	N: 49 Multicéntrico: Estados Unidos Fase I Intervención: BIIB100 a diferentes dosis 2019 a 2021	No publicados.

	NCT00818389 Lithium in Volunteers With ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación cruzada	Seguridad y eficacia del litio en combinación con riluzol en voluntarios con ELA.	N: 84 Multicéntrico: Estados Unidos Fase III Intervención: Carbonato de Litio (150 mg) y riluzol; Placebo y riluzol 2009	El ensayo se finalizó por futilidad tras revisar un análisis intermedio de 84 sujetos.
INSULINA	NCT00035815 IGF-1 in ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Determinar si el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-I) ralentiza la debilidad progresiva en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).	N: 330 Multicéntrico: Estados Unidos, Puerto Rico Fase III Intervención: IGF-1 (0.05mg/kg/d) o Placebo 2003 a 2007	El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I no brinda beneficios a los pacientes con ELA (82).
	NCT00635960 Growth Hormone in ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia, seguridad y tolerabilidad de la hormona del crecimiento en pacientes con ELA como tratamiento complementario al riluzol	N: 40 Multicéntrico: Italia Fase II Intervención: Somatropina (2 U subcutáneas cada 2 días); Placebo 2007 a 2010	No publicados.
	NCT00690118 Pioglitazone in Patients With ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad, tolerabilidad y eficacia de la pioglitazona en pacientes con ELA en tratamiento con riluzol.	N: 219 Multicéntrico: Alemania Fase II Intervención: Pioglitazona (45 mg diarios); Placebo 2008 a 2010	La pioglitazona no tiene efectos beneficiosos sobre la supervivencia de los pacientes con ELA como terapia adicional al riluzol (84).
MISCELÁNEA	NCT05237284 HIMALAYA	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia, seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de SAR443820 en pacientes con ELA.	N: 261 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: SAR443820; Placebo 2022 a 2025	En reclutamiento.

	NCT04326283 Trametinib (SNR1611) in Patients with ALS	Ensayo clínico ciego simple Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad, tolerabilidad y eficacia de Trametinib (SNR1611) en el tratamiento de pacientes con ELA.	N: 30 Multicéntrico: Corea Fase II Intervención: Trametinib (0.5 mg diarios); Trametinib (1 mg diario); Riluzol (100 mg) 2020 a 2024	En reclutamiento.
--	---	--	--	--	-------------------

ANEXO III

Tabla A3. Descripción de los ensayos incluidos en la revisión que evalúan tratamientos dirigidos al **metabolismo** y **dieta** en ELA.

	Ensayo clínico y Referencia	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Descripción	Resultados
DIETA	NCT01016522 Safety and Tolerability of the Ketogenic Diet in ALS	Ensayo clínico abierto Aleatorización no especificada Asignación de un solo grupo	Seguridad y tolerabilidad de la dieta cetogénica diseñada para generar grandes cantidades de cetonas en pacientes con ELA.	N: 15 Monocéntrico: Estados Unidos Fase: III Intervención: suplemento alimenticio (KetoCal) por sonda de gastrostomía: 80 % de grasa, 17 % de proteína, 3 % de carbohidratos 2009 a 2011	No publicados.
	NCT04820478 KETO-ALS	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia y tolerabilidad del éster de hidroxibutirato beta en pacientes con ELA.	N estimada: 76 Monocéntrico: Alemania Fase: no especificada Intervención: éster de hidroxibutirato beta (30 g/d), Placebo. (En ambos casos, dieta y terapia estándar de Riluzol 100 mg/d) 2022 a 2023	En reclutamiento.
	NCT00983983 High Fat/High Calorie Trial in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar del uso a largo plazo de dietas altas en grasas y altas en calorías en personas con ELA.	N: 28 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: suplementos dietéticos Oxepa (1.5 cal/mL); Jevity 1.5 (1.5 cal/mL); Jevity 1.0 (1 cal/mL) 2009 a 2013	La nutrición enteral hipercalórica es segura y tolerable en la ELA y apoya el estudio de intervenciones nutricionales en etapas más tempranas de la enfermedad (93) La buena supervivencia observada en pacientes con ELA con un IMC elevado también podría indicar que una hiperalimentación que provoque un aumento del IMC podría mejorar el pronóstico de los pacientes con ELA (94)

NCT03324399	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación paralela	Resultados clínicos de fuerza muscular, evaluaciones clínicas globales y espasticidad en pacientes con ELA que toman un probiótico en investigación.	N: 5 Multicéntrico: Estados Unidos Fase: no especificada Intervención: formulación probiótica patentada 2017 a 2019	No publicados.
NCT04172792 TOLCAL	Ensayo clínico ciego simple Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y tolerabilidad de dieta rica en grasas y dieta rica en hidratos de carbono en pacientes con ELA.	N: 64 Monocéntrico: Alemania Fase I Intervención: dieta rica en grasas (45 gramos de grasa diarios); dieta muy rica en grasas (90 gramos de grasa diarios); diet rica en hidratos de carbono (111 gramos de carbohidratos, 35 gramos de grasa y 36 gramos de proteína diarios); dieta basal 2019 a 2021	No publicados
NCT02152449 NUTRALS	Ensayo clínico abierto Aleatorizado Asignación paralela	Impacto de la suplementación nutricional oral temprana en el estado funcional de pacientes con ELA.	N: 229 Monocéntrico: Francia Fase: no especificada Intervención: dieta rica en grasas y proteínas; Dieta basal 2014 a 2021	No publicados.
NCT02306590	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia, seguridad y tolerabilidad de la suplementación rica en lípidos en pacientes con ELA.	N: 207 Multicéntrico: Alemania Fase: no especificada Intervención: Suplemento dietético Calogen (100% lípidos); Placebo 2015 a 2018	No publicados.

	NCT03103815 Amivita in ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y eficacia de Amivita , un compuesto de aminoácidos y vitaminas, en pacientes con ELA.	N: 30 Monocéntrico: China Fase: no especificada Intervención: Amivita (500 mL diarios, vía intravenosa) 2017 a 2018	No publicados.
	NCT03427086 High Dose Biotin in Patients With ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y tolerabilidad de altas dosis de biotina (300 mg/día) en pacientes con ELA.	N: 12 Monocéntrico: Líbano Fase II Intervención: Biotina (300 mg diarios); Placebo 2018 a 2021	No publicados.
MEJORA DE LA FUNCIÓN MUSCULAR	NCT02548663 ME_E_SLA	Ensayo clínico ciego simple Aleatorizado Asignación paralela	Eficacia y efectos secundarios del entrenamiento activo y el tratamiento de manipulación osteopática en pacientes con ELA.	N: 30 Monocéntrico: Italia Fase: no especificada Intervención: tratamiento osteopático (1 hora semanal) o terapia deportiva (3 horas semanales) 2014 a 2015	Un programa de entrenamiento aeróbico moderado y fuerza tiene efectos beneficiosos sobre la función física y la aptitud aeróbica. Estos efectos positivos se tradujeron en el mantenimiento de las puntuaciones ALSFRS-R. Los mismos puntajes disminuyeron significativamente en aquellos que continuaron con su tratamiento estándar (99).
	NCT01650818 ENDURANCE	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y efectos del entrenamiento de resistencia aeróbica de intensidad moderada a los de una intervención de fisioterapia habitual sobre la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con ELA.	N: 40 Monocéntrico: Italia Fase: no especificada Intervención: entrenamiento aeróbico (5 sesiones semanales); terapia física estándar (5 sesiones semanales) 2012 a 2014	No publicados.

NCT02496767 Vitality-ALS	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad, tolerabilidad y eficacia de Tirasemtiv en pacientes con ELA.	N: 744 Multicéntrico: Estados Unidos, Canadá Fase III Intervención: Tirasemtiv y Placebo; Placebo 2015 a 2017	Tirasemtiv no tuvo un impacto significativo en las medidas de resultado secundarias y fue mal tolerado (100).
NCT03160898 Fortitude-ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Efecto de CK-2127107 (Reldesemtiv) sobre la función respiratoria y otras medidas de la función del músculo esquelético en pacientes con ELA.	N: 458 Multicéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Reldesemtiv (300 mg diarios); Reldesemtiv (600 mg diarios); Reldesemtiv (900 mg diarios); Placebo 2017 a 2019	El análisis de eficacia principal no demostró significación estadística. La tolerabilidad fue buena; las anomalías hepáticas y renales fueron reversibles (101).
NCT04944784 COURAGE-ALS	Ensayo clínico cuádruple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de Reldesemtiv en resultados funcionales de pacientes con ELA.	N: 555 Multicéntrico: Estados Unidos Fase III Intervención: Reldesemtiv (600 mg diarios); Reldesemtiv (300 mg diarios); Placebo 2021 a 2024	En reclutamiento.
NCT04245709 Clenbuterol on Motor Function in Individuals With ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y eficacia del clenbuterol sobre la función motora en personas con ELA.	N: 25 Monocéntrico: Estados Unidos Fase II Intervención: Clenbuterol (40-80 microgramos diarios) 2020 a 2021	No publicados.
NCT03293394 tDCS_MND	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Efectos de la estimulación de corriente continua transcraneal y espinal en síntomas de pacientes con ELA.	N: 30 Monocéntrico: Italia Fase: no especificada Intervención: estimulación de corriente continua transcraneal; Placebo. 2017 a 2018	No publicados.

	NCT00958048 Nocturnal Non-invasive Ventilation in Patients With ALS	Ensayo clínico abierto Aleatorizado Asignación paralela	Efecto de la intervención temprana con ventilación no invasiva nocturna en el pronóstico de los pacientes con ELA.	N: 70 Monocéntrico: Taiwán Fase: no especificada Intervención: CPAP 2009 a 2013	Los participantes no estaban dispuestos a ser asignados al azar, y los investigadores convirtieron el ensayo en un estudio observacional, que no fue elegible para esta revisión (107).
	NCT03618966 NMS-ALS	Ensayo clínico triple ciego Aleatorizado Asignación paralela	Comprobar si la estimulación magnética neuromuscular mejora la función muscular en pacientes con ELA de inicio espinal.	N: 22 Monocéntrico: Italia Fase II Intervención: Estimulación magnética muscular (MMS real) o Placebo (MMS simulada) 2014 a 2018	Mejora significativa de la fuerza muscular de antebrazo y atrofia muscular, menor proteólisis y mayor eficacia de los receptores nicotínicos de ACh. No hubo diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales de acción previos y posteriores a la estimulación, por lo que es poco probable que la mejora en la fuerza muscular se deba a reinervación. (102).
MEDICINA REGENERATIVA	NCT01758510 HLA-haplo Matched Allogenic Bone Marrow Derived Stem Cell Treatment in ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad de células madre derivadas de médula ósea alogénica con compatibilidad HLA, a través de la administración intratecal para el tratamiento en pacientes con ELA.	N: 6 Monocéntrico: Corea Fase I Intervención: HYNR-CS-Allo injerto por vía intratecal 2012 a 2017	No publicados.
	NCT04454840 Intravenous Infusion Plasma in ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación paralela	Seguridad y eficacia de la infusión intravenosa de plasma de jóvenes sanos en el tratamiento de ELA.	N: 20 Monocéntrico: China Fase I Intervención: con plasma de jóvenes sanos + Riluzol 2016 a 2019	No publicados.

ANTIRRETROVIRAL	NCT02437110 HERV-K Suppression Using Antiretroviral Therapy in Volunteers With ALS	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Eficacia de la terapia antirretroviral aprobada para tratar el VIH a la hora de suprimir los niveles del retrovirus endógeno humano-K (HERV-K) que se encuentra activado en un subconjunto de pacientes con ELA.	N: 122 Monocéntrico: Estados Unidos Fase 1 Intervención: Darunavir + Ritonavir + Dolutegavir + Tenofovir diario 2019 a 2024	Estudio activo.
	NCT02868580 LIGHTHOUSE	Ensayo clínico abierto No aleatorizado Asignación de un solo grupo	Seguridad y tolerabilidad de Triumeq (dolutegravir 50mg, abacavir 600mg, lamivudina 300mg) en pacientes con ELA.	N: 43 Multicéntrico: Australia Fase II Intervención: Triumeq (Dolutegravir 50mg, Abacavir 600mg y Lamivudina 300mg) 2016 a 2019	La exposición a largo plazo a Triumeq fue segura y bien tolerada (106).
	NCT05193994 LIGHTHOUSE II	Ensayo clínico doble ciego Aleatorizado Asignación paralela	Seguridad, tolerabilidad y eficacia de Triumeq (dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg) en el retraso de la progresión de ELA.	N: 390 Multicéntrico: Australia Fase III Intervención: Triumeq (Dolutegravir 50mg, Abacavir 600mg y Lamivudina 300mg); Placebo 2022 a 2026	En reclutamiento.