

Comparativa de los tratamientos de la esclerosis lateral amiotrófica: revisión sistemática

Comparison of amyotrophic lateral sclerosis treatments: systematic review

Adolfo Bustamante-Lizárraga^a, Luis Fernando Chávez-Mendoza^b, Isaac Machado-Inzunza^a, Mildrette Sofía Parrilla-César^a, Karla Alexandra Salgado-Onofre^a, Andrea Rodríguez-Ruiz^a, Daniela LC Delgado-Lara^{a,*}

^a Departamento de Formación Universitaria. Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México. 45129. adolfo.bustamante@edu.uag.mx; isaac.machado@edu.uag.mx; mildrette.parrilla@edu.uag.mx; kalexandra.salgado@edu.uag.mx; rodriguezr.andrea@edu.uag.mx; daniela.delgado@edu.uag.mx

^b Facultad de Medicina. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad de Juárez, Cd. Juárez, Chihuahua, México. 32310. chavezluis0305@gmail.com

* autor por correspondencia

Daniela LC Delgado-Lara. Departamento de Formación Universitaria. Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México. 45129. E-mail: daniela.delgado@edu.uag.mx

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), es un trastorno neurodegenerativo que afecta a las células nerviosas motoras, lo que causa pérdida progresiva de la función muscular. Actualmente la ELA carece de cura y el tratamiento se centra en mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Esta revisión tiene como objetivo conocer los tratamientos más eficaces en prolongar la supervivencia en pacientes con ELA y compararlos de acuerdo con su relación costo-beneficio. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de ensayos clínicos a partir del 2019 a 2024, sobre la ELA y su tratamiento. **Resultados:** Tres artículos cumplieron con los criterios de inclusión, donde las intervenciones administradas a los pacientes fueron rapamicina, RNS60 y dimetilfumarado como adición al tratamiento ya recomendado para los pacientes con ELA (riluzol). **Conclusión:** Los tres tratamientos fueron seguros y bien tolerados, sin embargo, fallaron en tener beneficios clínicos significativos. El único medicamento prometedor con indicios de neuroprotección fue la rapamicina.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, rapamicina, RNS60; dimetilfumarato.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder that affects motor nerve cells, leading to progressive loss of muscle function. Currently, ALS has no cure, and treatment focuses on improving quality of life and prolonging survival. This review aims to identify the most effective treatments for prolonging survival in patients with ALS and compare them according to their cost-benefit ratio. **Methods:** A systematic search was conducted in PubMed for clinical trials from 2019 to 2024 on ALS and its treatment. **Results:** Three articles met the inclusion criteria where the interventions administered to patients were rapamycin, RNS60, and dimethyl fumarate as additions to the already recommended treatment for ALS patients (riluzole). **Conclusion:** All three treatments were safe and well-tolerated; however, they failed to show

solo artículos publicados del 2019 al 2024, de cualquier idioma que tuvieran la información completa y gratuito. Este artículo se realizó utilizando como base la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis, por sus siglas en inglés).

2.2 Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) Tipos de estudio: ensayos clínicos controlados aleatorios; (2) Participantes: pacientes diagnosticados con ELA; (3) Intervenciones: estudios con administración farmacológica; (4) Resultados: pacientes en los cuales se haya medido la eficacia del tratamiento sobre la supervivencia, calidad de vida y costos. Los criterios de exclusión fueron: (1) Publicaciones de más de cinco años; (2) Pruebas realizadas en animales.

2.3 Extracción y síntesis de datos

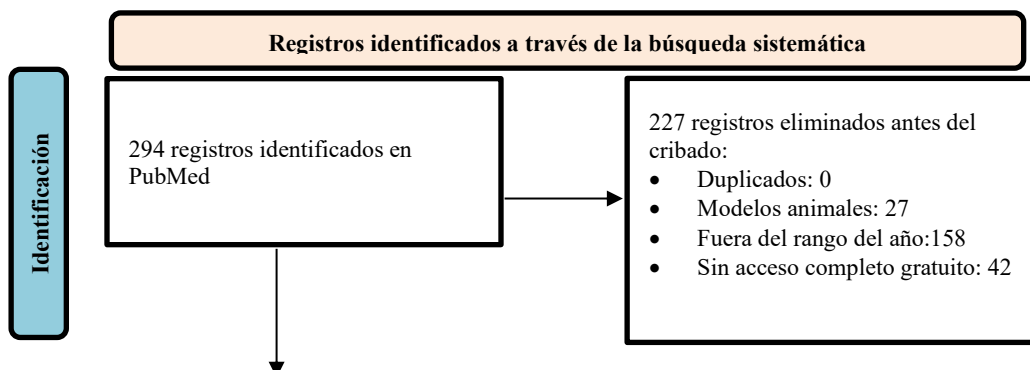
Dos miembros del equipo se encargaron de hacer la extracción de la información; un tercer miembro intervino en caso de discrepancias para asegurar coherencia y exhaustividad en la recopilación. Los datos que se extrajeron de cada artículo fueron los siguientes: autor principal, año de publicación, diseño del estudio, intervención y duración, tamaño de la muestra y sus características, variables de resultado (supervivencia, función motora, bulbar y respiratoria, efectos adversos) y conclusiones principales.

Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio mediante la herramienta RoB 2.0 de Cochrane, que analiza siete dominios: generación aleatoria de la secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes potenciales de sesgo. La clasificación fue realizada de forma colaborativa y las discrepancias se resolvieron por consenso. El riesgo de sesgo se categorizó como: riesgo bajo (sesgo improbable de afectar los resultados), riesgo alto (sesgo que puede disminuir la confianza en los resultados) y riesgo incierto (información insuficiente para establecer el riesgo).

De los estudios seleccionados, se tomaron los desenlaces principales como la supervivencia calidad de vida (ALSAQ-40), cambios en la escala funcional de la esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R), función bulbar y respiratoria, variación de marcadores e incidencia de efectos adversos. Los resultados se vaciaron en la Tabla 1.

3. Resultados

Como se muestra en la Figura 1, el algoritmo de búsqueda dio como resultado 294 artículos en la plataforma de PubMed. Se aplicaron los filtros antes mencionados (permanecieron 67 artículos) y posteriormente se eliminaron 49 artículos al no ser ensayos clínicos. De los 18 artículos restantes para ser analizados solo 3 cumplieron con los criterios de inclusión como se puede observar en la Tabla 1.



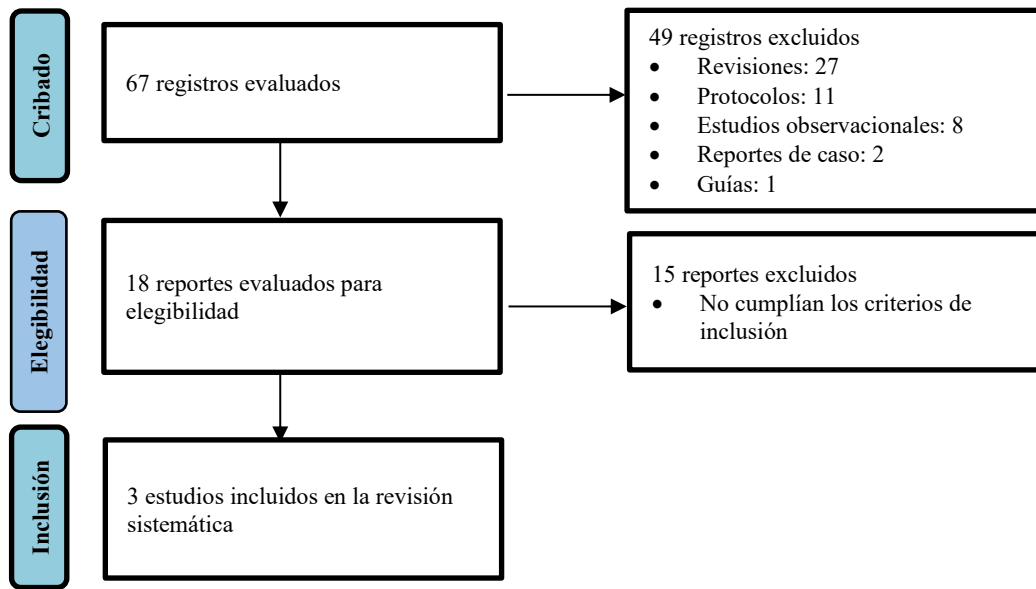


Figura 1. Se muestran los resultados de la evaluación, análisis he inclusión de los artículos consultados en la base de datos.

Tabla 1. Comparativa de posibles tratamientos para la ELA

Referencia	Diseño del estudio	Intervención	Duración	Muestra	Medición	Resultado
Mandrioli J. <i>et al.</i> (2023).	Ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego	Rapamicina	54 semanas	63 pacientes con ELA que fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir rapamicina 2 mg/m ² /día, 1 mg/m ² /día o placebo.	Escala de calificación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R) y niveles de neurofilamentos	El tratamiento con rapamicina es bien tolerado y proporciona resultados de seguridad tranquilizadores en pacientes con ELA, pero se necesitan más ensayos para comprender los efectos biológicos y clínicos de este fármaco en la ELA.
Beghi E. <i>et al.</i> (2022).	Ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	RNS60	48 semanas	Un total de 147 participantes de los cuales 74 fueron asignados a RNS60 y 73 a placebo.	Biomarcadores seleccionados de inflamación y neurodegeneración en sangre periférica. Efecto de RNS60 sobre el deterioro funcional (ALSFRS-R), una medida de autosuficiencia, la función respiratoria (capacidad vital forzada, CVF), la calidad de vida (Cuestionario de Evaluación ALSA-40, ALSAQ-40) y la supervivencia.	Los biomarcadores evaluados no difirieron entre los brazos. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. En un análisis post hoc, la cadena ligera de neurofilamentos aumentó con el tiempo en los participantes con placebo de inicio bulbar, mientras que se mantuvo estable en los tratados con RNS60. Los efectos positivos de RNS60 sobre medidas seleccionadas de la función respiratoria y bulbar justifican una mayor investigación.
Vucic S. <i>et al.</i> (2021).	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego,	Dimetilfumarat o con riluzol	42 semanas	Un total de 107 participantes	Escala de calificación funcional de la	El dimetilfumarato, en combinación con riluzol, fue seguro y

controlado con placebo de fase 2

fueron asignados aleatoriamente a recibir dimetilfumara to (n = 72) o placebo (n = 35). fueron esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R) en la semana 36. Las medidas de resultados secundarios incluyeron supervivencia, índice neurofisiológico (IN), función respiratoria, receptor de neurotrofina urinario p75 y calidad de vida. bien tolerado en la ELA. No se observó una mejora significativa en el criterio de valoración principal. El ensayo proporciona evidencia de clase I sobre la seguridad y la falta de eficacia del dimetilfumarato en la ELA.

Abreviaturas: ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica; ALSFRS-R; Escala de calificación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica revisada; CVF: capacidad vital forzada; ALSAQ-40: Cuestionario de evaluación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Basado en la extracción de los estudios, el análisis de riesgo de sesgo se presenta en la Figura 2.

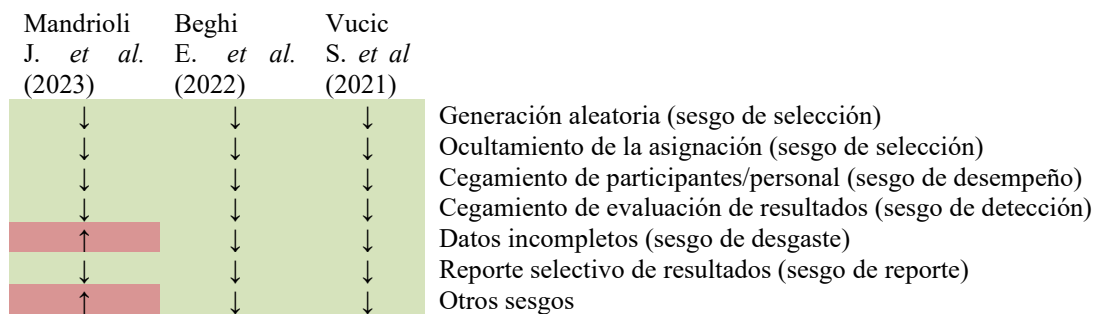


Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo. Tanto el estudio de dimetilfumarato (Vucic *et al.*) como el de RNS60 (Beghi *et al.*) mostraron bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados. En contraste, el estudio con rapamicina (Mandrioli *et al.*) presentó alto riesgo de sesgo en los dominios relacionados con datos incompletos y otros sesgos, debido a pérdidas relacionadas con la pandemia por COVID-19 y desequilibrios basales no ajustados.

4. Discusión

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa mortal del sistema nervioso central. A pesar de las investigaciones, el tratamiento sigue siendo subóptimo desde el diagnóstico hasta el pronóstico. Como consecuencia de esto se ha buscado cambiar el desenlace de esta enfermedad mediante los ensayos clínicos, las pruebas aleatorias y la identificación de biomarcadores. Sin embargo, existe un problema que limita encontrar el abordaje terapéutico ideal en estos pacientes, aún se desconocen múltiples aspectos de la patología. Dicho esto, se han realizado ensayos clínicos con diferentes alternativas farmacológicas, en un intento de los investigadores por encontrar el tratamiento más efectivo (Feldman *et al.*, 2022).

Las investigaciones en curso para la búsqueda de un mejor tratamiento están encabezadas por la rapamicina, el efecto del RNS60 y la adición del dimetilfumarato al riluzol. Estos tratamientos buscan modular el sistema inmunológico y desacelerar la progresión de la enfermedad, pero sus resultados han sido mixtos. A continuación, se discuten los hallazgos más relevantes de estos estudios, con un enfoque especial en su relación costo-beneficio.

Actualmente, existen dos fármacos aceptados como tratamiento para la ELA: el riluzol y la edavarona. El riluzol fue aprobado como el primer fármaco para tratar la ELA en 1995 por parte de la FDA. La administración de este fármaco se relaciona con una modesta extensión en la supervivencia de entre dos a tres meses y/o tiempo para realizar una traqueostomía. La dosis diaria

recomendada de riluzol es de 50 mg cada 12 h en adultos y ancianos. El riluzol debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de una comida, para evitar una disminución de su biodisponibilidad, independientemente de la forma farmacéutica del fármaco. El precio del riluzol es de alrededor de 10,000 dólares por año, lo que sería 833 dólares mensuales aproximadamente. Por otro lado, la edaravona, tiene una dosis estándar que implica una infusión intravenosa de 60 mg administrada durante 60 minutos, en ciclos de 28 días. Su costo en Estados Unidos varía de 1,000 dólares por infusión, lo cual termina representando un gasto de 12,167 dólares al mes o 146,000 dólares el régimen completo de tratamiento (Health, 2019; Saitoh & Takahashi, 2020).

Entre los fármacos que se encuentran aún en investigación pero que ya están a la venta para otras indicaciones, son la rapamicina y el dimetilfumarato. La rapamicina es un fármaco utilizado para prevenir el rechazo del trasplante renal, tiene un costo de 100 dólares al mes, lo cual es significativamente menor que la edavarona, lo que lo convierte en una opción atractiva desde el punto de vista económico (Mandrioli et al., 2023). Por su parte, el dimetilfumarato, aprobado para la esclerosis múltiple, se da a una dosis recomendada de 480 mg/día. El costo de este fármaco no se encuentra detallado o estandarizado en la literatura, sin embargo, se menciona que puede encontrarse en aproximadamente 280 dólares una caja con 60 capsulas (Xu et al., 2015). Tabla 2.

Tabla 2. Comparación costo-beneficio de tratamientos aprobados para ELA y en investigación. Los precios pueden variar según región, disponibilidad y si se trata de productos genéricos o de marca. Estos costos son estimados según el mercado en EE.UU.

Tratamiento	Vía	Dosis diaria estándar	Costo aproximado mensual (USD)	Eficacia reportada
Riluzol	Oral	50 mg c/12 h	~\$833	Aumenta supervivencia 2-3 meses
Edavarona	Intravenosa	60 mg/día (10-14 días/ciclo de 28 días)	~\$12,167	Disminuye el declive funcional y mejora supervivencia
Rapamicina	Oral	2 mg/día	~\$100	Potencial beneficio inmunomodulador; resultados mixtos
Dimetilfumarato	Oral	240 mg cada 12 h	~\$280	No mostró beneficios significativos frente a placebo
RNS60	IV + inhalación	1 IV semanal + 6 nebulizaciones semanales	No comercializado; sin costo estimado	Mejoría en función bulbar y respiratoria; sin cambio en biomarcadores

4.1 Uso de Rapamicina para la ELA

Como ya se mencionó, la rapamicina es un fármaco utilizado para prevenir el rechazo del trasplante renal, inhibe el objetivo del complejo 1 de rapamicina en los mamíferos, lo que lleva a la expansión de los linfocitos T reguladores (Tregs), además de mejorar la autofagia. La vía mTOR inhibe la inducción de Tregs, población celular específica que regula negativamente la activación del sistema inmunológico y que se ha encontrado reducida y disfuncional en pacientes con ELA. Como consecuencia, las citocinas inflamatorias autosostenidas se regulan positivamente y se promueve la migración de células inmunes periféricas al cerebro. En pacientes con ELA, el porcentaje de Tregs en la sangre se correlacionó inversamente con la tasa de progresión y los niveles de FoxP3 fueron predictores tempranos de la progresión y supervivencia de la ELA. Los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias adaptativas inapropiadas, esto es indispensable para la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos y para prevenir enfermedades autoinmunes (Fox, 2021).

Por lo que, se puede considerar a los linfocitos T reguladores como objetivos terapéuticos de la rapamicina en la ELA (Mandrioli et al., 2023).

El ensayo clínico realizado por Mandrioli J. et al. midió los efectos biológicos, clínicos y de seguridad de la rapamicina en pacientes afectados por ELA. Los efectos obtenidos fueron: aumento de las células T reguladoras y reducción de linfocitos T CD8+ activados, lo que sugiere un potencial efecto modulador del sistema inmunológico en pacientes con ELA. Aunque no se observó un aumento consistente en todos los pacientes, los autores concluyeron, que la rapamicina pudiera llegar a ser una buena alternativa para los pacientes con ELA (Feldman et al., 2022). Cabe resaltar que, debido a su perfil de seguridad y su costo relativamente bajo en comparación con la edaravona, la rapamicina se convierte en una opción atractiva, sin embargo, se necesitan más estudios para comprender por qué el efecto terapéutico no fue uniforme y para evaluar su eficacia a largo plazo.

4.2 Efecto RNS60 en la ELA

El RNS60 es un producto de investigación inmunomodulador y neuroprotector que ha demostrado eficacia en modelos animales de ELA y otras enfermedades neurodegenerativas. El objetivo del ensayo fue medir los efectos del tratamiento con RNS60 en biomarcadores de inflamación y neurodegeneración (MCP-1, PPIA, actina nitrada en tirosina, NfL, TRegs) en sangre periférica. Además, se midió el deterioro funcional por medio de la Escala de calificación funcional de ALS revisada (ALSFRS-R), el efecto sobre la función respiratoria vital forzada (FVC) y el impacto en la calidad de vida por medio del cuestionario de evaluación de ALSAQ-40 (Beghi et al., 2023).

Los resultados del estudio de Beghi E. et al., demostraron que el tratamiento con RNS60 tuvo efectos positivos en la función respiratoria y en la función bulbar; estas funciones, son aquellas que se encargan de la deglución, masticación, respiración y habla (Nestler et al., 2017), lo que justifica su investigación continua. También el MCP-1 y NfL aumentaron con el tiempo, pero los niveles del ARNm de PPIA, actina nitrada en tirosina o en los Tregs mostraron una diferencia poco notoria (Beghi et al., 2023). Probablemente la corta duración y las limitaciones impuestas por la pandemia de COVID-19 dificultaron la obtención de resultados concluyentes. Además, su costo potencial aún no está claramente definido en la literatura, lo que limita la evaluación de su relación costo-beneficio. Por lo tanto, se necesitan estudios futuros que incluyan un análisis económico para determinar si los beneficios observados justifican su posible costo.

4.3 Dimetilfumarato con riluzol como tratamiento para la ELA

La neuroinflamación es un mecanismo potencial que contribuye a la fisiopatología de la ELA, lo que conduce a una desregulación inmune y degeneración neuronal. El dimetilfumarato es un medicamento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés), el cual ha sido utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente, ya que altera la respuesta inmune (Fox, 2021). Además, modula la función reguladora de las células T, asociada con la tasa de progresión de la enfermedad. En el estudio realizado por Vucic et al., se buscó demostrar cómo el dimetilfumarato sería un posible fármaco modificador de la enfermedad (Vucic et al., 2021). A pesar de su mecanismo de acción prometedor, el dimetilfumarato falló en mostrar diferencias significativas frente al placebo en términos de eficacia clínica. En cuanto a su costo, aunque este es relativamente bajo, la falta de beneficios clínicos lo descarta como una alternativa viable en este momento. Estudios futuros podrían explorar si este fármaco tiene un papel en subgrupos específicos de pacientes, como aquellos con progresión rápida de la enfermedad (Xu et al., 2015).

4.4 Limitaciones y fortalezas

El análisis de los artículos demostró que los tratamientos no tuvieron los efectos deseados debido a diversas limitaciones en los estudios. En el caso de la rapamicina, los autores señalaron que el tamaño reducido de la muestra, la corta duración del tratamiento y las dificultades para obtener muestras de sangre al final del estudio limitaron la evaluación de los desenlaces primarios. Además, la elección

de una medida de resultado primario basada en una respuesta binaria y la falta de evaluación de la función supresora de las células Treg fueron limitaciones clave. La pandemia de COVID-19 también afectó la recopilación de datos, lo que posiblemente introdujo un sesgo (Mandrioli et al., 2023). Por otro lado, el estudio sobre RNS60 no logró detectar efectos significativos debido a su corta duración y a las restricciones impuestas por la pandemia, que limitaron el acceso de los pacientes a los centros de estudio y la realización de pruebas de función respiratoria. Además, la ruta de administración del fármaco, que requería visitas semanales, representó un inconveniente para los pacientes con discapacidad (Beghi et al., 2023). Finalmente, en el estudio sobre dimetilfumurato, la falta de inmunotipificación de los pacientes y la ausencia de selección de pacientes con progresión rápida de la enfermedad podrían explicar la falta de efectividad clínica. Además, la tasa de declive en el ALSFRS-R fue menor de lo esperado en comparación con otros estudios, lo que sugiere que futuros ensayos deberían enfocarse en pacientes con progresión más rápida (Vucic et al., 2021).

Este estudio presenta varias fortalezas importantes, ya que es la primera revisión sistemática en comparar los tratamientos disponibles para pacientes con ELA de acuerdo con su eficacia y sus costos, lo que proporciona una visión integral útil para los médicos, investigadores y pacientes. Algunas limitaciones del trabajo que deben considerarse son que los estudios incluidos variaron en cuanto a la dosis, objetivo y duración del tratamiento, lo que dificulta la estandarización de los resultados. Además, la falta de datos consistentes sobre costos en los estudios limitó la comparación directa de la relación costo-beneficio. Estas consideraciones son fundamentales para interpretar los resultados y orientar futuras investigaciones en el campo de la ELA.

En futuros estudios será importante comparar directamente nuevos agentes como la rapamicina o el RNS60 con tratamientos establecidos como el riluzol o edavarona, particularmente en pacientes con fenotipos menos representados como inicio bulbar o enfermedad rápidamente progresiva. Asimismo, aunque los estudios incluidos se realizaron en centros especializados de países desarrollados, sus resultados podrían extrapolarse a contextos clínicos con infraestructura equivalente, previa validación en poblaciones con diferentes características demográficas y socioeconómicas.

5. Conclusiones

La ELA continua como una enfermedad neurodegenerativa sin un tratamiento óptimo, lo que subraya la importancia de continuar la investigación de nuevas terapias. En esta revisión sistemática se encontraron tres medicamentos en prueba para la eficacia del tratamiento de los pacientes con ELA, sin embargo, solo la rapamicina se muestra como una alternativa prometedora. La rapamicina comparada con el riluzol que es el tratamiento de primera línea para la ELA o la edaravona, se considera una alternativa más asequible para los pacientes por su menor costo, lo que podría mejorar su relación costo-beneficio. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar la eficacia de la rapamicina, continuar con la búsqueda de más medicamentos para el tratamiento de la ELA y evaluar su impacto en subgrupos específicos como pacientes con progresión lenta o inicio bulbar, quienes podrían particularmente beneficiarse de terapias dirigidas.

Es fundamental seguir desarrollando investigaciones para el avance del tratamiento de enfermedades complejas como la ELA. La investigación y la revisión crítica de la literatura son herramientas clave para identificar nuevas opciones terapéuticas, brindar a los pacientes las mejores alternativas disponibles y todo esto en función de la relación costo-beneficio. La ELA es un recordatorio de los desafíos a los que la ciencia se enfrenta y el compromiso de los profesionales de la salud para marcar la diferencia.

Conflictos de interés

Sin conflicto de intereses

Contribución de autores

Concepción y diseño de estudio: ABL, IMI, MSPC y KASO. Análisis e interpretación de datos: LFCM y DLCDL. Redacción y revisión crítica del manuscrito: ABL, LFCM, IMI, MSPC, KASO y DLCDL. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Referencias

- Beghi, E., Pupillo, E., Bianchi, E., Bonetto, V., Luotti, S., Pasetto, L., Bendotti, C., Tortarolo, M., Sironi, F., Camporeale, L., Sherman, A. V., Paganoni, S., Scognamiglio, A., De Marchi, F., Bongioanni, P., Del Carratore, R., Caponnetto, C., Diamanti, L., Martinelli, D., ... Mazzini, L. (2023). Effect of RNS60 in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Neurology*, *30*, 69–86. <https://doi.org/10.1111/ENE.15573>
- Brown, J., & Robert. H. (2023). Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora. En J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. L. Jameson (Eds.), Harrison. *Principios de Medicina Interna* (21.^a ed., pp. 4404). Mc Graw Hill.
- Feldman, E. L., Goutman, S. A., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M. G., Shaw, P. J., & Sobue, G. (2022). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, *400*, 1363–1380. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7)
- Fox, S. I. (2021). Sistema inmunitario. In *Fisiología humana*, 15e (15.^a ed., p. 752). Mc Graw Hill.
- Health, C. A. for D. and T. in. (2019). Pharmacoeconomic Review Report: Edaravone (Radicava). In CADTH Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Houzen, H., Kano, T., Horiuchi, K., Wakita, M., Nagai, A., & Yabe, I. (2021). Improved Long-Term Survival with Edaravone Therapy in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Retrospective Single-Center Study in Japan. *Pharmaceuticals*, *14*(8), 705. <https://doi.org/10.3390/PH14080705>
- Lemieszek, M. K., Stepulak, A., Sawa-Wejksza, K., Czerwonka, A., Ikonomidou, C., & Rzeski, W. (2018). Riluzole Inhibits Proliferation, Migration and Cell Cycle Progression and Induces Apoptosis in Tumor Cells of Various Origins. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *18*(4), 565–572. <https://doi.org/10.2174/1871520618666180228152713>
- Lu, L., Deng, Y., & Xu, R. (2024). Current potential therapeutics of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *15*(1402962). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2024.1402962>
- Mandrioli, J., D'Amico, R., Zucchi, E., De Biasi, S., Banchelli, F., Martinelli, I., Simonini, C., Lo Tartaro, D., Vicini, R., Fini, N., Gianferrari, G., Pinti, M., Lunetta, C., Gerardi, F., Tarlarini, C., Mazzini, L., De Marchi, F., Scognamiglio, A., Sorarù, G., ... Cossarizza, A. (2023). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rapamycin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Communications*, *14*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40734-8>
- Nestler, E. J., Hyman, S. E., Holtzman, D. M., & Malenka, R. C. (2017). Neurodegeneración. In *Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica* (3.^a ed., p. 1424). McGraw Hill/ Interamericana de España.
- Santos, R. de C. dos, Silva, R. A. da, Matias, G. C., Vieira, A. C. F., Cavichio, A. F. C. da S., Carvalho, M. R., Duda, M. F. R., & Silva, R. V. M. da. (2024). The complications and symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A literature review. *Seven Editora*, 100–109. <https://doi.org/10.56238/SEVENED2024.012-010>
- Saitoh, Y., & Takahashi, Y. (2020). Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegenerative Disease Management*, *10*(6), 343–355. <https://doi.org/10.2217/nmt-2020-0033>
- Vucic, S., Henderson, R. D., Mathers, S., Needham, M., Schultz, D., & Kiernan, M. C. (2021). Safety and efficacy of dimethyl fumarate in ALS: randomised controlled study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *8*(10), 1991–1999. <https://doi.org/10.1002/ACN3.51446>
- Xu, Z., Zhang, F., Sun, F., Gu, K., Dong, S., & He, D. (2015). Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>
- Ziser, L., van Eijk, R. P. A., Kiernan, M. C., McRae, A., Henderson, R. D., Schultz, D., Needham, M., Mathers, S., McCombe, P., Talman, P., & Vucic, S. (2024). Amyotrophic lateral sclerosis established as a multistep process across phenotypes. *European Journal of Neurology*, *32*(1), e16532. <https://doi.org/10.1111/ene.16532>