



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS**

**LATERAL AMIOTRÓFICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

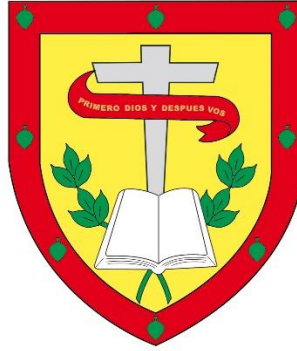
**AUTOR: JUAN PABLO RAMÓN GONZÁLEZ**

**DIRECTOR: MD. MARÍA TERESA DURÁN PALACIOS, MGS**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS LATERAL  
AMIOTRÓFICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

**AUTOR: JUAN PABLO RAMÓN GONZÁLEZ**

**DIRECTOR: MD. MARÍA TERESA DURÁN PALACIOS, MGS**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

### Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

**Juan Pablo Ramón González** portador(a) de la cédula de ciudadanía N<sup>o</sup> 0302695564. Declaro ser el autor de la obra: “**Actualización del tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 02 de junio de 2025



Firmado electrónicamente por:  
**JUAN PABLO RAMON  
GONZALEZ**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

**Juan Pablo Ramón González**

0302695564



DR. CRISTOBAL ESPINOZA DIAZ, MGS.

COORDINACION DE LA UNIDAD DE TITULACION

De mi consideración:

Yo, Cristóbal Espinoza Díaz, certifico que el presente trabajo, denominado "Actualización del tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica", realizado por: Juan Pablo Ramón González con documento de identificación: 0302695564 previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado durante su ejecución en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 27 de Mayo del 2025



C.I.

## Actualización del tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

Juan Pablo Ramón González, María Teresa Durán Palacios.

Universidad Católica de Cuenca, [juan.ramon@est.ucacue.edu.ec](mailto:juan.ramon@est.ucacue.edu.ec)

### RESUMEN

**Antecedentes:** La esclerosis lateral amiotrófica es conocida con el nombre de Lou Gehring, de carácter degenerativo, donde se ven afectadas las neuronas motoras superiores o inferiores, su origen es multifactorial, de tipo progresiva, es característico que el deceso de los pacientes ocurra luego de 3 años desde el inicio de la patología, siendo la causa más frecuente por la insuficiencia respiratoria. Su incidencia en poblaciones de Europa, América del Norte, así como Nueva Zelanda, es de aproximadamente de 1,8/100000 habitantes por año. Esta investigación se realizará con el objetivo de analizar el tratamiento actual de la esclerosis lateral amiotrófica, mediante una revisión sistemática, para identificar los tratamientos disponibles, dentro de los cuales se hará énfasis en los tratamientos no farmacológicos, así como los farmacológicos. **Métodos:** Se utilizaron las bases de datos como Elsevier, Uptodate y Pubmed, para la búsqueda de artículos originales con una antigüedad de 5 años, que nos permitieron analizar los datos que nos proporcionaron, mediante una selección que fue realizada con una matriz de búsqueda bibliográfica. Para poder cifrar los datos se usó la declaración Prisma 2020. **Resultados:** Se incluyeron 24 estudios dentro de esta investigación, donde se refleja el tratamiento actual, que se han probado en poblaciones de pacientes con un diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica. **Conclusiones:** La esclerosis lateral amiotrófica requiere de un tratamiento multidisciplinario, el cual puede separarse en un tratamiento farmacológico y no farmacológico, destacando la importancia de tratamientos emergentes que retrasan la progresión de la ELA o que dan un manejo sintomático.

*Palabras clave:* esclerosis lateral amiotrófica, tratamiento farmacológico, tratamiento no farmacológico

## Update on Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment

### *Abstract*

**Background:** Amyotrophic lateral sclerosis, also known as Lou Gehrig disease, is a progressive neurodegenerative disorder affecting upper or lower motor neurons. Its origin is multifactorial. It is characteristic that patient death occurs after 3 years from the onset of the disease, being the most frequent cause due to respiratory failure. Its incidence in European and North American populations, and in New Zealand is approximately 1.8/100,000 inhabitants per year. This research will be carried out to analyze the current treatment of amyotrophic lateral sclerosis, through a systematic review, to identify the available treatments, within which emphasis will be placed on non-pharmacological treatments and pharmacological treatments.

**Methods:** Databases such as Elsevier, UptoDate and PubMed were used to search for original articles that were five years old, which made it possible to analyze the data provided through a selection made with a bibliographic search matrix. The PRISMA 2020 statement was used to screen the data. **Results:** Twenty-four studies reflecting current treatments that have been tested in patient populations with a diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis were included in this research. **Conclusions:** Amyotrophic lateral sclerosis requires multidisciplinary treatment, which can be separated into pharmacological and non-pharmacological treatment. This highlights the importance of emerging treatments that delay ALS progression or provide symptomatic management.

*Key words:* amyotrophic lateral sclerosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment

## INDICE

RESUMEN .....	IV
INTRODUCCIÓN .....	1
Justificación .....	3
OBJETIVOS .....	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos .....	3
METODOLOGÍA.....	4
DISCUSIÓN .....	10
CONCLUSIONES .....	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
ANEXOS .....	18

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica es una patología que no cuenta a día de hoy con un tratamiento definitivo, es decir al tratarse de un manejo sintomático, se mantiene en investigación todo tratamiento que pueda retrasar la progresión de la enfermedad o mantenga una buena calidad de vida en los pacientes, siendo así se han realizado ensayos clínicos de diferentes fármacos y medidas terapéuticas. Por lo tanto, se buscará identificar cuáles son los tratamientos para el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (1).

Se considera que la ELA cuenta con una incidencia de 1,8 pacientes por cada 100 000 habitantes por año en lugares como Europa, América del norte, así como Nueva Zelanda, así también, se ha determinado que en poblaciones europeas los casos se presentan en una frecuencia de 2,6 a 3 por cada 100 000 habitantes, y la incidencia mundial es de aproximadamente 1,6 casos por 100.000 personas al año, con tasas similares demostradas en los Estados Unidos (2,3).

En el curso de la presente investigación se analizó el tratamiento actualizado de la esclerosis lateral amiotrófica, ya que esta patología representa un desafío para la medicina contemporánea por el hecho de que no se cuenta con un tratamiento definitivo, actualmente el manejo se centra en prolongar el tiempo de vida de los pacientes, así, se busca el retraso de la progresión de la enfermedad, junto con el alivio de los síntomas. Por ello se debe dar a conocer los tratamientos disponibles en la actualidad que presenten beneficio para los pacientes, analizando los fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), así como el manejo no farmacológico, que estén siendo parte de los ensayos clínicos (4).

Para realizar un diagnóstico de ELA, es fundamental realizar hallazgos clínicos de degeneración de la motoneurona inferior, superior con la diseminación de síntomas o signos en una región así como a otras regiones, considerando que no deben existir otras patologías que expliquen la degeneración de la motoneurona junto con exámenes de neuroimagen que no evidencien la existencia de otra enfermedad que explique los signos clínicos y electrofisiológicos que se han originado (5–7).

El uso de la electromiografía (EMG) ayuda a respaldar el diagnóstico, en casos donde el cuadro clínico no sea tan evidente, ya que detecta la denervación aguda, crónica y la reinervación crónica, esto es posible con la evaluación de la amplitud de los potenciales de acción que se generan, así estas amplitudes pueden ser bajas incluso antes de que la debilidad se encuentre como hallazgo clínico, y para dar con un diagnóstico de ELA la EMG debe mostrar denervación en al menos tres niveles de la columna ya sea en el nivel bulbar,

cervical, torácico o lumbosacro (5,7).

Otros exámenes que se pueden utilizar son la resonancia magnética, donde se encuentran depósitos de hierro en la circunvolución precentral en los pacientes con ELA, esta acumulación es conocida como el signo de banda motora, así se pueden usar técnicas avanzadas como la espectroscopía y la obtención de imágenes con tensor de difusión (DTI) (5,8).

Dentro del tratamiento farmacológico se han utilizado dos fármacos para retrasar la sintomatología de la esclerosis lateral amiotrófica: el riluzole y edaravone, que están aprobados para la ELA por la FDA; Tienen un efecto modesto en la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Se demostró que el fármaco riluzole, cuando es administrado por vía oral, retarda la progresión de la ELA y mejora la supervivencia en pacientes con enfermedad de inicio bulbar; prolongando la supervivencia en aproximadamente 3 meses. Por otra parte, se ha demostrado que el antioxidante Edaravone retarda el progreso clínico de la ELA en pacientes que han sido seleccionados para participar en ensayos clínicos con este fármaco (4).

Recientemente se ha aprobado a través de la FDA un fármaco nuevo denominado relyvrio, que consiste en la coformulación oral en dosis fija de los compuestos fenilbutirato de sodio y taurursodiol, que se diseñó para reducir la muerte neuronal en personas con ELA al mitigar simultáneamente el estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial (9).

La evolución de la ELA genera insuficiencia respiratoria en la mayoría de los pacientes con una debilidad de músculos diafragmáticos así como los intercostales, por lo tanto, es fundamental que se dé un manejo respiratorio temprano, considerando opciones como la traqueotomía, el soporte ventilatorio crónico o la ventilación con presión positiva no invasiva (VNI), es esencial que se discutan de manera continua estas opciones debido a que durante el progreso de la ELA el paciente puede cambiar de opinión (5).

El uso de la ventilación no invasiva es considerado en el caso de que exista ortopnea, hipoxia nocturna o que el paciente presente una capacidad vital forzada (FVC) menor al 50 %, en el caso de la ventilación invasiva en el caso de que no exista tolerancia a la VNI, el paciente se encuentre hipóxico o hipercárbico incluso si está con VNI (5).

Los músculos de la masticación así como la deglución también resultan afectados, desarrollan un debilitamiento progresivo, por lo cual es necesario realizar cambios en la dieta, el objetivo es que se consuman productos alimenticios calóricos densos junto con bebidas nutricionales suplementarias, así se busca evitar la pérdida de peso que está asociada

a un peor pronóstico (5).

Por otra parte, es fundamental el control periódico de la función respiratoria y la nutrición. Se han logrado importantes avances prácticos en las clínicas multidisciplinarias de ELA con respecto al manejo respiratorio y nutricional de la ELA. El uso de presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BiPAP) permite a los pacientes dormir mejor y reducir la somnolencia diurna (4).

## **Justificación**

Esta investigación se incluye dentro de los objetivos de desarrollo sostenible, específicamente dentro del objetivo 3 de salud y bienestar de la Organización Mundial de la Salud, donde se plantea garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades para fomentar un desarrollo sostenible. El motivo de realizar esta investigación es dar a conocer la complejidad que radica en el manejo de la ELA, para poder incrementar el tiempo de vida, ya que sigue siendo una patología que no es comprendida en su totalidad y que además es de carácter catastrófico, lo cual se evidencia al descubrir que todos los afectados tienen en promedio de 3 a 5 años de sobrevida luego de que se ha iniciado la aparición de la sintomatología.

El analizar el manejo actual de la ELA permite que se analicen los tratamientos emergentes que han sido probados en ensayos clínicos tanto de carácter farmacológico como terapias no farmacológicas, así podremos dimensionar la gravedad de esta patología y conocer terapias que en un futuro puedan dar un tratamiento definitivo a este padecimiento.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Analizar el tratamiento actual de la esclerosis lateral amiotrófica.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los tratamientos disponibles para esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- Identificar el tratamiento farmacológico que retrase la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica.
- Identificar el tratamiento no farmacológico.

# METODOLOGÍA

## Diseño General del estudio

Para el desarrollo de esta revisión sistemática se utilizará un análisis de tipo cualitativo, transversal, no experimental.

Se tendrá como referencia la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis), para poder analizar información que nos muestre el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica que esté disponible en la actualidad, todo artículo obtenido se recolectará mediante el gestor bibliográfico de Zotero para una adecuada organización de la información. Como resultado se obtendrá un informe que plasme los avances generados en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

## Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 5 años (2019-2024).
- Artículos originales, de acceso completo.
- Artículos encontrados en las bases de datos de PUBMED, Elsevier y UptoDate.
- Artículos que se encuentren en español o inglés.
- Artículos que incluyan el tratamiento farmacológico de la esclerosis lateral amiotrófica.
- Artículos que evidencien el tratamiento no farmacológico de la esclerosis lateral amiotrófica.

Criterios de exclusión:

- Artículos con un tiempo de publicación mayor a 5 años.
- Monografías, revisiones sistemáticas, tesis.
- Artículos que no sean de acceso completo.
- Artículos que no sean recopilados de las bases de datos de PUBMED, Elsevier y UptoDate.
- Artículos que se encuentren en idiomas diferentes al inglés y español.

**Estrategia de búsqueda** La investigación tuvo como base, la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los tratamientos disponibles para el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica? Por lo tanto, se tendrán en cuenta los estudios observacionales, metaanálisis, así como artículos originales disponibles en las bases de datos como lo son Pubmed, UptoDate y Elsevier. Para realizar la búsqueda, se utilizaron las palabras: tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, así como Amyotrophic lateral sclerosis treatment. En adición se usaron

conectores booleanos (AND, OR y NOT).

### **Organización de la información**

Para esta investigación se realizó una revisión de todos los artículos que se pudieron encontrar en las bases de datos ya mencionadas, se recopilaron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, así como metaanálisis, que estén asociados al tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Todos los artículos recopilados se guardarán en una carpeta del gestor bibliográfico Zotero que se denomina “trabajo de titulación”, luego se elaboró una tabla de Excel donde se recogieron los artículos seleccionados según el número de artículo, título, autores, tipo de estudio, volumen, año, página, revista, resumen, palabras clave, idea central y URL del artículo (tabla 1).

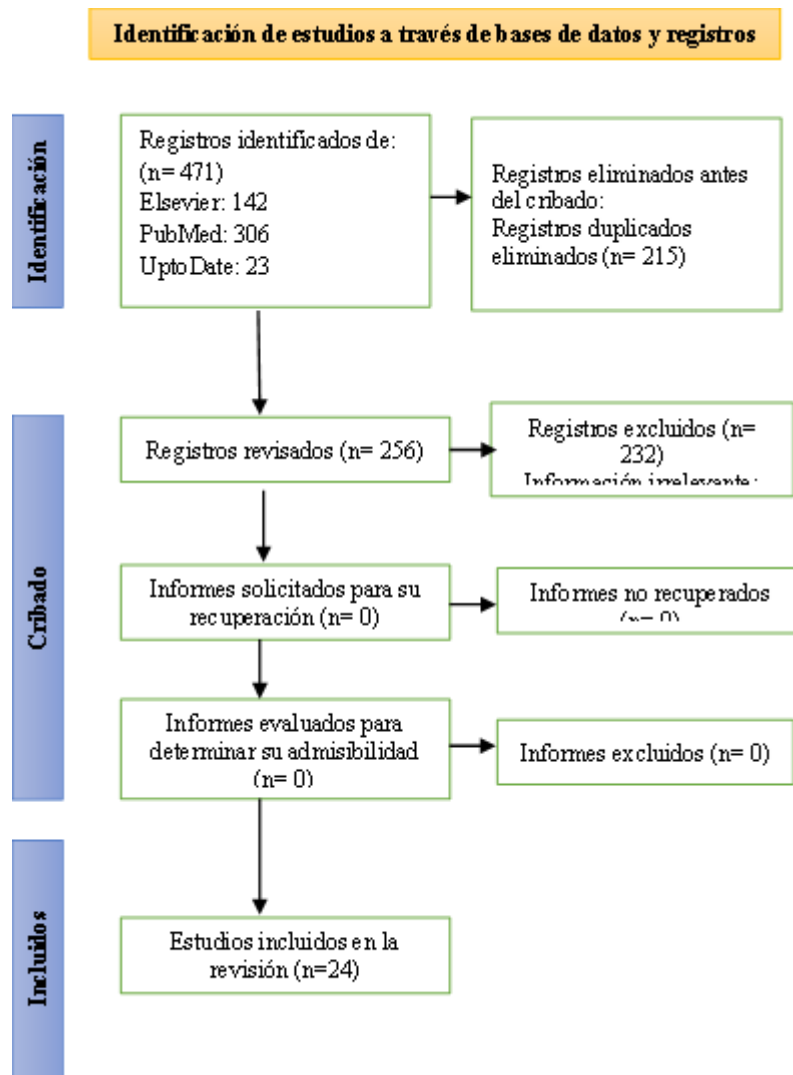
### **Extracción de datos**

Para extraer los datos de los artículos seleccionados se tomó en cuenta las variables de: año de publicación, tratamiento farmacológico, tratamiento no farmacológico de la ELA, se realizó una selección minuciosa basándonos en la importancia de la información obtenida, para así descartar los artículos que no aporten información de relevancia para esta investigación.

### **Resultados**

Durante la investigación realizada, en base a los criterios de inclusión y exclusión, de manera inicial se identificaron 471 registros, distribuidos en las bases de datos de Elsevier (142), PubMed (306) y UptoDate (23), posteriormente se eliminaron 215 registros duplicados, así se revisaron 256 registros, de los cuales se excluyeron un total de 232, por información irrelevante (156) y debido a que no cumplían con el criterio de la fecha de publicación (76). Es así que la cantidad de estudios incluidos en la revisión fue de 24, que cumplieron con los criterios de inclusión aplicados para realizar esta revisión sistemática.

Figura 1. Flujograma PRISMA



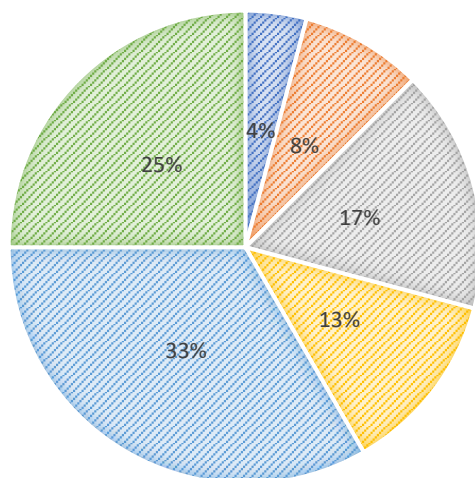
Elaborado por: Juan Pablo Ramón González

### Organización de los artículos según el año

Se tomó en cuenta un período de 5 años para elegir los artículos utilizados, según los criterios de inclusión.

## AÑOS DE PUBLICACIÓN

■ 2019 ■ 2020 ■ 2021 ■ 2022 ■ 2023 ■ 2024



**Gráfico 1.** Organización de los artículos según el año

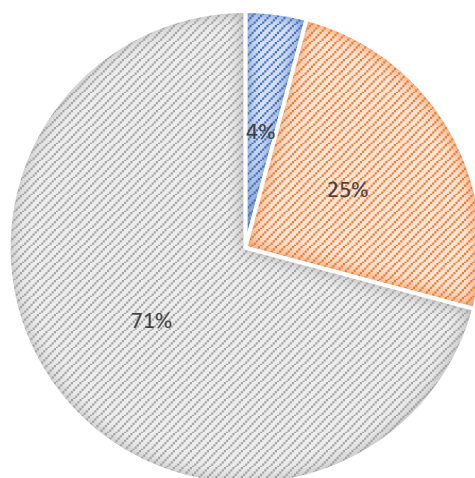
**Elaborado por:** Juan Pablo Ramón González

### Organización de los artículos según la base de datos

Para la elección de los artículos se tomaron en cuenta las bases de datos de: Pubmed, Elsevier y UptoDate.

## BASE DE DATOS

■ ELSEVIER ■ UPTODATE ■ PUBMED ■



**Gráfico 2.** Organización de los artículos según la base de datos

**Elaborado por:** Juan Pablo Ramón González.

### **Interpretación de los resultados en base al objetivo específico 1: Identificar los tratamientos disponibles para esclerosis lateral amiotrófica (ELA).**

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad que tiene un manejo multidisciplinar, este hecho está apoyado con estudios que demuestran que la supervivencia de los pacientes que son referidos a un centro multidisciplinario se prolonga junto con una mejora en la calidad de vida, es así que al ser una patología crónica se llegan a dar cuidados paliativos por la rápida progresión de la enfermedad (4,5,10).

Los tratamientos que se han dado incluyen el tratar de manera sintomática la enfermedad con intervenciones farmacológicas, así como no farmacológicas para tratar la espasticidad o los calambres mediante el uso de terapia física con estiramientos, masajes o ejercicio aeróbico. Cuando se aborda el tema de la depresión se ha visto una respuesta positiva a la amitriptilina ya que es versátil para manejar el insomnio, la sialorrea y el afecto pseudobulbar, así se ha visto que los cambios en la dieta mejora la pérdida de índice de masa corporal o en caso de que peligre la función de la deglución se usa la sonda de gastrostomía para compensar la ingesta calórica insuficiente (5,11).

En el caso de la función respiratoria la terapia dependerá del momento en el que sea realizado el diagnóstico, siempre siendo de preferencia de manera precoz, entre los manejos terapéuticos tenemos la ventilación con presión positiva, la ventilación mecánica invasiva o la traqueotomía que últimamente se ha asociado a una mejor calidad de vida buscando una supervivencia a largo plazo, Otros buscan frenar su avance como puede ser el caso de fármacos como el riluzole, la edaravona, fenilbutirato de sodio y taurursodiol, e incluso se han hecho ensayos basados en el tratamiento con células madre, con oligonucleótidos antisentido (ASO) los cuales tienen como fin reducir la expresión de un gen que esté involucrado en la aparición de ELA (SOD1, C9orf72) (10,11).

### **Interpretación de los resultados en base al objetivo específico 2: Identificar el tratamiento farmacológico que retrase la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica.**

Dentro del manejo farmacológico de la ELA, encontramos a la edaravona, el cual es un fármaco que elimina radicales libres aprobado por la FDA, que reduce el estrés oxidativo, siendo usado de preferencia en pacientes que se encuentren en una etapa temprana, ha demostrado reducir la velocidad de deterioro en los pacientes, sin embargo, una gran limitante de su uso es el costo económico, siendo de aproximadamente 146 000 dólares por año, y debe ser usado con precaución en pacientes que padezcan asma. La dosis generalmente se da en infusiones por cada día de 60 mg por 14 días, luego se da un descanso

de 14 días completando el primer ciclo, y para los demás ciclos se administra 60 mg por día durante 10 días para posteriormente dar 14 días de descanso (5,12).

El riluzol es otro fármaco aprobado por la FDA, caracterizado por reducir la citotoxicidad generada por el glutamato, que ha demostrado prolongar la supervivencia de manera general y cuando no se ha realizado la traqueotomía, siendo administrado en doce de 50 mg/dos veces al día, los ensayos realizados con este fármaco se remontan a la década de los 90 y siendo aprobado por la FDA en 1995. Se ha mostrado que mejora la supervivencia de 2 a 3 meses en ensayos clase 1, aunque otros ensayos de menor categoría lo han asociado a una supervivencia de 6 a 21 meses. Sin embargo es importante prestar atención a los niveles de transaminasas en los pacientes, por que el 50 % desarrollan una elevación de éstas, necesitando de un control periódico de sus valores (5,11).

El fenilbutirato de sodio y taurursodiol es otro fármaco aprobado por la FDA, que ha demostrado reducir el deterioro funcional de los pacientes además de prolongar la supervivencia de los mismos, se considera que actúa en la prevención de la muerte de las células nerviosas al reducir el estrés del retículo endoplasmático así como la disfunción mitocondrial (9,13).

### **Interpretación de los resultados en base al objetivo específico 2: Identificar el tratamiento no farmacológico.**

En el manejo de la disfunción respiratoria se recomienda iniciar con la ventilación mecánica no invasiva, siendo esencial para el manejo en estancias primarias de la patología, en cambio la ventilación invasiva se recomienda en pacientes con una disfunción bulbar grave o con una progresión hacia la disfunción respiratoria, por lo tanto, se usa de manera común cánulas de traqueotomía (5,14).

En el caso de la terapia física con la realización de ejercicios de tipo aeróbico, los estudios han mostrado que se ha dado buenos resultados al incrementar la capacidad vital forzada, así también ejercitando la musculatura respiratoria, por otra parte, se ha observado que es común que estos pacientes desarrollen una pérdida de peso significativa por deterioro de movilidad progresiva de los músculos, para lo cual se usa una sonda nasogástrica o una gastrostomía, aunque es fundamental considerar que en el caso de usar sedación para la instalación por vía endoscópica percutánea, el paciente debe tener una CVF mayor al 50 % para evitar la aspiración. Otra complicación frecuente es la pérdida del habla causada por la disartria, para lo cual se utiliza desde la escritura hasta dispositivos de tipo electrónico manejados por el movimiento ocular van a generar una comunicación con las personas que interactúen con los pacientes (5,15).

## DISCUSIÓN

Durante la revisión de artículos hemos podido encontrar que el tratamiento actual de la esclerosis lateral amiotrófica refleja varios avances, en especial dentro del campo farmacológico, lo cual se ve plasmado con la aprobación por parte de la FDA del fenilbutirato de sodio-aurursodiol, así en el ensayo analizado según Paganoni S, et al, se encontró que el uso del fenilbutirato de sodio-aurursodiol se asocia con una supervivencia más larga con una mediana de 25 meses a comparación del grupo al cual se asignó el placebo dando un índice de confianza del 95% (valor p: 0.023), así el riesgo de muerte se redujo en un 44% a la población de pacientes que recibieron el tratamiento en comparación con el grupo placebo, además se observó un efecto neuroprotector, por un lado reduciendo el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial, dos procesos que se han vinculado a la fisiopatología de la ELA (16).

La edaravona se ha evaluado ampliamente a través de los años, por su efecto neuroprotector al eliminar los radicales libres de oxígeno, de acuerdo a Witzel S, et al, una terapia con edaravona intravenosa durante una media de 13,9 meses no tuvo diferencias en la modificación de la enfermedad, pero a su vez no se considera que tenga un beneficio que supere a la terapia estándar. En cambio según Genge A, et al, se analizó una terapia con edaravona oral, a largo plazo, durante 48 semanas, donde se demostró seguridad en su administración lo cual respalda su uso al no existir efectos adversos graves relacionados directamente con el fármaco administrado, es decir, los eventos adversos como insuficiencia respiratoria, neumonía y empeoramiento de la ELA se consideraron propios del progreso de esta patología, y los efectos asociados al fármaco que se reportaron fueron: fatiga, mareo, dolor de cabeza así como náuseas (12,17).

La edaravona intravenosa fue aprobada por la FDA en el 2017, en el artículo de Brooks BR, et al, se observó que al iniciar la edaravona intravenosa de forma temprana existe menor riesgo de muerte, traqueostomía, ventilación asistida permanente y hospitalización, esto reflejado en la semana 24 con un índice de confianza del 95% (valor p: <0.01), y en la semana 48 con un índice de confianza del 95% (valor p: 0.02), además este ensayo indicó que el tratamiento fue beneficioso de acuerdo con los criterios de valoración compuestos de supervivencia de la ELA (18).

Otro ensayo que se ha tomado en cuenta fue el de Kim S, et al. En este se analizó mecasin asociado al riluzol, el cual es un fármaco con efecto neuroprotector, que demostró retrasar la progresión de los síntomas, sin la aparición de efectos adversos graves, aunque, no se evidenció diferencias en los criterios de disnea, dolor y capacidad vital forzada. Es importante

tomar en cuenta que la población en la cual se aplicó mecasin fue pequeña , por lo tanto es necesario realizar más estudios por lo cual se refiere que se está realizando un estudio fase IIb (19).

Como ya conocemos dentro de la esclerosis lateral amiotrófica, la mayoría de los pacientes evolucionan hacia una insuficiencia respiratoria, que termina siendo mortal, así la capacidad vital forzada (FVC) es una de las medidas para poder sustituir la función respiratoria de los pacientes, específicamente cuando existe una capacidad vital forzada <50%, que es donde se necesita asistencia respiratoria, así Brooks BR, et al, realizan un ensayo donde se administra edaravona a pacientes con una FVC menor al 80%, por 48 semanas, el cual concluye que la administración de edaravona redujo la pérdida de puntuación en la escala de calificación funcional revisada de ALS (ALSFRS-R) con un índice de confianza del 95% (valor p:0.0038) (20).

La esclerosis lateral amiotrófica aun deja muchas incógnitas en cuanto a su mecanismo fisiopatológico, aunque se han propuesto diversos mecanismos, actualmente se sugiere que los astrocitos tienen participación, por pérdida de la homeostasis o por desarrollar una función tóxica, sin embargo, estudios apoyan que los astrocitos tengan beneficio en la protección de las neuronas motoras reduciendo los agregados de TDP-43 y con la secreción de factores neuroprotectores. Con estos antecedentes Gotkine M, et al, concluyen que una administración de una inyección intratecal de astrocitos humanos en los pacientes con un diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica es segura y con buena toleración , en el estudio se observó que los efectos beneficiosos se dieron en el período de tres meses posterior a la inyección de las células con una disminución de la progresión de la enfermedad en ALSFRS-R, por lo tanto se necesitan realizar más estudios para poder respaldar el uso de este tratamiento con un población mayor (21).

Generalmente al tratar los síntomas de la ELA tienen una perspectiva multidisciplinar, en el estudio realizado por Kalron A, et al, se busca utilizar el entrenamiento aeróbico de fuerza y flexibilidad en pacientes con ELA comparado con ejercicios de estiramiento en casa, es así que concluyen que, para mejorar la función respiratoria, movilidad y el ALSFRS-R, fue superior la terapia combinada de entrenamiento aeróbico y fuerza durante 12 semanas , encontrando mejora en el consumo de oxígeno y la fatiga con 24 sesiones repartidas en las 12 semanas (22).

Como ya se ha mencionado es importante el control nutricional del paciente, así Zhu Q, et al, buscan evaluar una terapia rica en calorías con el objetivo de ganar peso así como incrementar el índice de masa corporal, ya que los pacientes con ELA al perder de manera

progresiva la movilidad van perdiendo de manera paralela su índice de masa corporal , en este estudio se evidenció que no hubo efectos secundarios importantes, sin embargo, no hubo mejoría significativa en la calificación de ALSFRS-R, no se prolongó el tiempo de supervivencia , indicador de PCR o el perfil de lípidos (23).

Según los autores Plowman EK, et al, un programa de entrenamiento de fuerza respiratoria (RST) inspiratorio y espiratorio durante un tiempo de 12 semanas demostró un aumento de carácter significativo en la pendiente de la subescala bulbar de la escala ALSFRS-R sin que ocurran efectos adversos asociados a la RST, según el estudio realizado fue una terapia bien tolerada que mejora la presión espiratoria máxima, pero no tiene beneficio en la presión inspiratoria máxima en los pacientes en etapas tempranas y se concluyó que se necesitan realizar más estudios para definir la cantidad óptima en la intensidad del entrenamiento, las especificaciones de carga de resistencia para evaluar la terapia y sus resultados, ya que no se generaron mejoras en todos los resultados a corto y largo plazo (24).

## CONCLUSIONES

Para el tratamiento de la ELA, fue esencial la aprobación por parte de la FDA del fenilbutirato de sodio-aurursodiol y la edaravona intravenosa ya que reflejan avances notables, ambos fármacos demostraron asociarse con una supervivencia prolongada y reducción del riesgo de muerte en comparación con placebos. Además, el fenilbutirato de sodio-aurursodiol mostró un efecto neuroprotector al abordar procesos vinculados a la fisiopatología de la ELA, como el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial.

La diversidad de enfoques terapéuticos, como la administración oral de edaravona y la combinación de mecasin con riluzol, resalta la búsqueda constante de opciones efectivas y seguras. La variabilidad en los resultados de diferentes tratamientos destaca la necesidad de estudios adicionales, como el ensayo de fase IIb para mecasin, para validar la eficacia y seguridad de estos enfoques.

La administración de astrocitos humanos intratecales y el entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza en pacientes con ELA ofrecen nuevas perspectivas. La inyección de astrocitos humanos mostró seguridad y buena tolerancia, mientras que el entrenamiento aeróbico y de fuerza resultó superior en mejorar la función respiratoria, movilidad y la escala ALSFRS-R. Estos enfoques sugieren la importancia de considerar estrategias novedosas y abordajes multidisciplinarios en el tratamiento de la ELA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. octubre de 2019;32(5):771-6.
2. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 15(1):e33242.
3. Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis - UpToDate [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?search=esclerosis+lateral+amiotr%C3%B3fica+tratamiento+&source=search\\_result&selectedTitle=4%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?search=esclerosis+lateral+amiotr%C3%B3fica+tratamiento+&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4)
4. Verma A. Clinical Manifestation and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. En: Araki T, editor. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 [citado 28 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573427/>
5. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/>
6. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease - UpToDate [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease?search=esclerosis+lateral+amiotr%C3%B3fica+tratamiento+&source=search\\_result&selectedTitle=3%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease?search=esclerosis+lateral+amiotr%C3%B3fica+tratamiento+&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3)
7. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease - UpToDate [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/diagnosis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease?search=esclerosis%20lateral%20amiotr%C3%B3fica%20tratamiento%20&source=search\\_result&selectedTitle=5%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/diagnosis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease?search=esclerosis%20lateral%20amiotr%C3%B3fica%20tratamiento%20&source=search_result&selectedTitle=5%7E150&usage_type=default&display_rank=5)

8. Vidovic M, Müschen LH, Brakemeier S, Machetanz G, Naumann M, Castro-Gomez S. Current State and Future Directions in the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*. 24 de febrero de 2023;12(5):736.
9. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 3 de septiembre de 2020;383(10):919-30.
10. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis - UpToDate [Internet]. [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/symptom-based-management-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?search=esclerosis%20lateral%20amiotr%C3%B3fica%20tratamiento%20&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H27](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/symptom-based-management-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?search=esclerosis%20lateral%20amiotr%C3%B3fica%20tratamiento%20&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H27)
11. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. octubre de 2020;27(10):1918-29.
12. Genge A, Pattee GL, Sobue G, Aoki M, Yoshino H, Couratier P, et al. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve*. febrero de 2023;67(2):124-9.
13. Relyvrio for ALS. *Med Lett Drugs Ther*. 28 de noviembre de 2022;64(1664):190-1.
14. Noninvasive ventilation in adults with chronic respiratory failure from neuromuscular and chest wall diseases: Patient selection and alternative modes of ventilatory support - UpToDate [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/noninvasive-ventilation-in-adults-with-chronic-respiratory-failure-from-neuromuscular-and-chest-wall-diseases-patient-selection-and-alternative-modes-of-ventilatory-support?search=esclerosis%2Blateral%2Bamiotr%C3%B3fica%2Btratamiento%2B&source=search\\_result&selectedTitle=22%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=22](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/noninvasive-ventilation-in-adults-with-chronic-respiratory-failure-from-neuromuscular-and-chest-wall-diseases-patient-selection-and-alternative-modes-of-ventilatory-support?search=esclerosis%2Blateral%2Bamiotr%C3%B3fica%2Btratamiento%2B&source=search_result&selectedTitle=22%7E150&usage_type=default&display_rank=22)
15. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Gómez-Hoyos E, Pintor de la Maza B, Penacho-Lázaro MÁ, Palacio-Mures JM, et al. Effect of the type of specialized nutrition support on the course of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Interhospital registry SCLEDyN. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed*. 1 de diciembre de

2021;68(10):699-707.

16. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. enero de 2021;63(1):31-9.
17. Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, et al. Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 de febrero de 2022;79(2):121-30.
18. Brooks BR, Pioro EP, Sakata T, Takahashi F, Hagan M, Apple S. The effects of intervention with intravenous edaravone in Study 19 on hospitalization, tracheostomy, ventilation, and death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. octubre de 2023;68(4):397-403.
19. Kim S, Yang M, Ku B, Cha E, Seo W, Son I, et al. Efficacy of mecasin for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A phase IIa multicenter randomized double-blinded placebo-controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 28 de octubre de 2023;315:116670.
20. Brooks BR, Heiman-Patterson T, Wiedau-Pazos M, Liu S, Zhang J, Apple S. Edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis with reduced forced vital capacity: Post-hoc analysis of Study 19 (MCI186-19) [clinical trial NCT01492686]. *PloS One*. 2022;17(6):e0258614.
21. Gotkine M, Caraco Y, Lerner Y, Blotnick S, Wanounou M, Slutsky SG, et al. Safety and efficacy of first-in-man intrathecal injection of human astrocytes (AstroRx®) in ALS patients: phase I/IIa clinical trial results. *J Transl Med*. 14 de febrero de 2023;21(1):122.
22. Kalron A, Mahameed I, Weiss I, Rosengarten D, Balmor GR, Heching M, et al. Effects of a 12-week combined aerobic and strength training program in ambulatory patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol*. mayo de 2021;268(5):1857-66.
23. Zhu Q, Xu D, Huang H, Li D, Yang D, Zhou J, et al. The safety and effectiveness of high-calorie therapy for treating amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. octubre de 2023;270(10):4729-43.

24. Plowman EK, Gray LT, Chapin J, Anderson A, Vasilopoulos T, Gooch C, et al. Respiratory Strength Training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Sham-Controlled Trial. *Neurology*. 11 de abril de 2023;100(15):e1634-42.

## ANEXOS

Estudios incluidos para el tratamiento farmacológico								
N <sup>o</sup>	Autor (es)	Título	Base de datos	Objetivo	Tipo de Estudio	Muestra del estudio	Resumen	URL
1	Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, et al.	Supervivencia a largo plazo de los participantes en el ensayo CENTAUR de fenilbutirato-sódico en la esclerosis lateral amiotrófica	PUBMED	Analizar la supervivencia a largo plazo de la administración de fenilbutirato de sodio-aurursodiol.	Ensayo controlado aleatorizado	135	El inicio de fenilbutirato de sodio-aurursodiol al inicio del estudio se asoció con una supervivencia más larga, lo cual sugiere un efecto neuroprotector en la ELA.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33063909/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33063909/</a>

2	Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, et al.	Seguridad y eficacia de la administración intravenosa a largo plazo de edaravona para el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica	PUBMED	Evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia con edaravona intravenosa para pacientes con ELA en un entorno clínico.	Ensayo controlado aleatorizado	324	La terapia con edaravona intravenosa a largo plazo fue factible y bien tolerada, pero no se asoció con ningún beneficio modificador de la enfermedad en comparación con la terapia estándar.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006266/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006266/</a>
---	----------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

3	Genge A, Pattee GL, Sobue G, Aoki M, Yoshino H, Couratier P, et al.	La edaravona oral demostró un perfil de seguridad favorable en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tras 48 semanas de tratamiento	PUBMED	Evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la edaravona oral en pacientes con ELA.	Ensayo clínico	185	<p>Ningún evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) grave estuvo relacionado con el fármaco del estudio. Algunos de los TEAE y los TEAE graves informados en este estudio fueron consecuencia de la progresión de la ELA.</p> <p>Durante el transcurso de 48 semanas de tratamiento, este estudio indicó que la edaravona oral fue bien tolerada y no se identificaron nuevos problemas de seguridad. Este ensayo proporciona datos de seguridad para respaldar el uso de edaravona oral</p>	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36504406/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36504406/</a>
---	---------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

4	Kim S, Yang M, Ku B, Cha E, Seo W, Son I, et al.	Eficacia de la mecasina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: Un ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de fase IIa	ELSEVIER	Evaluar la eficacia y seguridad de mecasin.	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico o doble ciego	30	Mecasin puede retrasar la progresión sintomática sin efectos adversos importantes.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37257710/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37257710/</a>
---	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	---------------------------------------------	------------------------------------------------------------	----	------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

5	Brooks BR, Pioro EP, Sakata T, Takahashi F, Hagan M, Apple S.	Los efectos de la intervención con edaravona intravenosa en el Estudio 19 sobre hospitalización, traqueotomía, ventilación y muerte en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica	PUBMED	Comparar el efecto de edaravona intravenosa (primer grupo de edaravona) versus placebo seguido de edaravona intravenosa (primer grupo de placebo) sobre la supervivencia y eventos importantes adicionales.	Ensayo clínico aleatorizado	137	En este estudio el inicio más temprano con edaravona intravenosa se asoció con un menor riesgo de muerte, traqueostomía, PAV u hospitalización en pacientes con ELA por lo cual se evidencia un beneficio con la administración del tratamiento.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525592/#:~:text=Results%3A%20The%20risk%20of%20death,to%200.88%5D%2C%20P%20%3D%20">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525592/#:~:text=Results%3A%20The%20risk%20of%20death,to%200.88%5D%2C%20P%20%3D%20</a>
---	---------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6	Brooks BR, Heiman-Patterson T, Wiedau-Pazos M, Liu S, Zhang J, Apple S.	Eficacia de edaravona en la esclerosis lateral amiotrófica con capacidad vital forzada reducida: análisis post hoc del estudio 19 (MCI186-19) [ensayo clínico NCT01492686]	PUBMED	Evaluar la edaravona en pacientes con ELA con FVC <80%p.	Ensayo controlado aleatorio	137	Los pacientes con ELA en el grupo de placebo del Estudio 19 tuvieron una desaceleración en la progresión de la enfermedad, incluso cuando se agregó edaravona con una FVC de <80% antes de comenzar con edaravona lo cual se mostró con la puntuación de ALSFRS-R.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35700157/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35700157/</a>
---	-------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	----------------------------------------------------------	-----------------------------	-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

7	Gotkine M, Caraco Y, Lerner Y, Blotnick S, Wanounou M, Slutsky SG, et al.	Seguridad y eficacia de la primera inyección intratecal de astrocitos humanos (AstroRx®) en pacientes con ELA: resultados de ensayos clínicos de fase I/IIa	PUBMED	Evaluar la seguridad, la tolerabilidad y los efectos terapéuticos de la inyección intratecal de AstroRx® en pacientes con ELA.	Ensayo controlado aleatorizado	10	Una única administración IT de AstroRx a pacientes con ELA en una dosis de $100 \times 10^6$ o $250 \times 10^6$ células es segura. Se observó una señal de efecto clínico beneficioso durante los primeros 3 meses después de la inyección de células. Estos resultados respaldan una mayor investigación de administraciones intratecales repetidas de AstroRx.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788520/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788520/</a>
---	---------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

8	Kalron A, Mahameed I, Weiss I, Rosengarten D, Balmor GR, Heching M, et al.	Efectos de un programa combinado de entrenamiento aeróbico y de fuerza de 12 semanas en pacientes ambulatorios con esclerosis lateral amiotrófica: un ensayo controlado aleatorio	PUBMED	Comparar la efectividad de un programa combinado de entrenamiento aeróbico, de fuerza y de flexibilidad con la flexibilidad sola sobre los síntomas específicos de la enfermedad y relacionados con la salud en pacientes ambulatorios con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).	Ensayo controlado aleatorio	28	Un programa combinado de entrenamiento aeróbico y de fuerza de 12 semanas es muy superior a la flexibilidad sola para mejorar la función respiratoria, la movilidad y el bienestar en pacientes ambulatorios con ELA.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388929/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388929/</a>
---	----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

9	Zhu Q, Xu D, Huang H, Li D, Yang D, Zhou J, et al.	La seguridad y eficacia de la terapia rica en calorías para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: una revisión sistemática y un metanálisis	PUBMED	Evaluar la seguridad y eficacia de la terapia alta en calorías en la ELA.	Metaanálisis	370	La terapia hipercalórica es eficaz para ganar peso e IMC con pocos efectos secundarios. Sin embargo, no se detectó una superioridad significativa en las puntuaciones de ALSFRS-R, el tiempo de supervivencia, el perfil de lípidos y el indicador de PCR.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37369861/#:~:text=Conclusions%3A%20High%2Dcalorie%20therapy%20is,lipid%20profile%2C%20and%20CRP%20indicator.">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37369861/#:~:text=Conclusions%3A%20High%2Dcalorie%20therapy%20is,lipid%20profile%2C%20and%20CRP%20indicator.</a>
---	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	---------------------------------------------------------------------------	--------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10	Plowman EK, Gray LT, Chapin J, Anderson A, Vasilopoulos T, Gooch C, et al.	Entrenamiento de fuerza respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica: un ensayo doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado de forma simulada	PUBMED	Evaluar el efecto fisiológico a corto plazo y el efecto funcional a un año de un programa de entrenamiento de fuerza respiratoria (RST) inspiratorio y espiratorio de 12 semanas en individuos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).	Ensayo controlado aleatorizado	45	RST representa una intervención de rehabilitación proactiva que podría aumentar la capacidad fisiológica de funciones específicas de respiración y limpieza de las vías respiratorias durante las primeras etapas de la ELA.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36805435/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36805435/</a>
----	----------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Juan Pablo Ramón González** en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de [éste](#) proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 05 de junio de 2025



Firmado electrónicamente por:  
**JUAN PABLO RAMON  
GONZALEZ**

Validar únicamente con FirmaEC

F:

**Juan Pablo Ramón González**

**C.I. 0302695564**