

Esclerosis lateral amiotrófica. Una revisión crítica sobre su tratamiento con riluzole

Amyotrophic lateral sclerosis: a critical review of riluzole treatment

Alexander Granados, Gabriel Torres, Rodrigo Pardo

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de rápida evolución e inexorablemente fatal, como resultado de la degeneración de las motoneuronas motoras corticales, bulbares y medulares. Su diagnóstico exige signos de motoneurona superior e inferior. La excitotoxicidad por glutamatos es una de sus posibles causas, pero conviene entenderla como un trastorno multifactorial. El riluzole es el único medicamento aprobado (FDA) para mejorar la sobrevida de pacientes con ELA:

OBJETIVO: evaluar la eficacia del riluzole en la sobrevida libre de ventilador, tiempo libre de disfagia, disartria y calidad de vida en pacientes adultos con ELA.

MÉTODOS: se revisaron y obtuvieron artículos de revisión sobre la efectividad del riluzole en pacientes con ELA. Se accedió a la biblioteca Cochrane y a las bases de datos MEDLINE y EMBASE. La estrategia de búsqueda incluyó los términos MeSH "ALS", "Lou Gehring Disease", "Amyotrophic Lateral Sclerosis", "Motor Neuron Disease" y el término riluzole. Se revisaron en texto completo todos los artículos relevantes y se incluyeron los que evaluaron la efectividad del riluzole comparada con placebo o no tratamiento, asignaron los pacientes a intervención al azar y cuyos desenlaces estaban medidos de forma válida y reproducible.

RESULTADOS: de los 233 artículos, 200 eran ensayos clínicos controlados, 27 no incluyeron el riluzole, uno fue hecho en niños, cuatro estaban repetidos y otro ya estaba incluido en la revisión Cochrane del 2003.

El estudio de Bensimon de 1999 demostró mejoría en la sobrevida en los pacientes con ELA de inicio bulbar. Un estudio nuevo, del mismo autor en 2001 con 168 pacientes con enfermedad avanzada, no logró demostrar diferencias a favor del tratamiento, pero concluyó que la dosis de 50 mg/día dos veces al día, tenía la mejor relación riesgo/beneficio.

Las revisiones Cochrane de 2004 y 2007 concluyeron que la dosis de 100 mg/día es razonablemente segura y puede prolongar la vida media en dos a tres meses.

CONCLUSIONES: el riluzole puede prolongar la vida media de los pacientes con ELA, se recomienda un juicioso análisis costo/oportunidad.

PALABRAS CLAVE: sobrevida, Eficacia, revisión sistemática, riluzol, análisis costo beneficio.

(*Granados Alexander, Torres Gabriel, Pardo Rodrigo. Esclerosis lateral amiotrófica. Una revisión crítica sobre su tratamiento con riluzole. Acta Neurol Colomb 2007;23:S33-S40.*)

SUMMARY

INTRODUCTION: amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative disease of quickly evolution and inexorably fatal, as a consequence of the degeneration in the motor neurons of cortex, bulb, and spinal cord. Its diagnosis requires upper and lower motor neuron signs. The excitotoxicidad by glutamates is one of its possible causes, but agrees to it understand as a multifactorial alterations. Riluzole is the only one approved medication (FDA in US) to improve the survival of patients with ALS.

OBJECTIVE: to evaluate the efficacy of riluzole in the survival free of assisted ventilation, time free of dysphagia, dysarthria and quality of life in adult patients with ALS.

Recibido: 03/07/07. Revisado:12/07/07. Aceptado: 18/07/07.

Alexander Granados (1), Gabriel Torres (1), Rodrigo Pardo (2) (1) Residente Unidad de Neurología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. (2)Profesor Asociado. Unidad de Neurología Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: rpardot@unal.edu.co

METHODS: we revised and obtained review articles on efficacy of riluzole patients with ALS. We revised the Cochrane library and MEDLINE, and EMBASE databases. The search strategy included the MeSH terms “ALS”, “Lou Gering Disease”, “Amyotrophic Lateral Sclerosis,” Motor Neuron Disease” and the term riluzole. We revised in full text all papers with prominent information and the were included when evaluated the efficacy of riluzole compared with placebo or not treatment, a random assignation of patients to intervention and when cut points were measured in a valid and accurately way

RESULTS: of 233 articles, 200 were clinical controlled trials, 27 did not include the riluzole, one was done in children, four were repeated and another was already included in the Cochrane review of 2003. The study of Bensimon in 1999 showed improvement in survival for the patients with ALS of bulbar start. A new study, of the same author in 2001 with 168 patients with advanced illness failed to show differences in favor of the treatment, but concluded that the dose of 50 mgs. twice a day had the best relation risk/benefit. The Cochrane reviews of 2004 and 2007 concluded that the dose of 100 mgs day is reasonably safe and can prolong the average survival in two to three months.

CONCLUSION: riluzole can prolong the average life of the patients with ALS. A judicious analysis of cost/opportunity is recommended.

KEY WORDS: survival, efficacy, review literature, riluzole, cost-benefit analysis.

(*Granados Alexander, Torres Gabriel, Pardo Rodrigo. Amyotrophic lateral sclerosis: a critical review of riluzole treatment. Acta Neurol Colomb 2007;23:S33-S40.*)

INTRODUCCION

La Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, de rápida evolución e inexorablemente fatal como resultado de la degeneración de las neuronas motoras corticales, bulbares y medulares. Su cuadro clínico se caracteriza por atrofia muscular, debilidad, espasticidad, fasciculaciones y calambres. Su diagnóstico exige signos de motoneuronas superior e inferior.

Si bien su curso puede ser variable, los estudios de cohorte muestran una sobrevida aproximada de tres años tras el diagnóstico y hasta el presente es inevitablemente fatal debido a la insuficiencia respiratoria que resulta de la debilidad muscular progresiva (1-3).

Desde su descripción por Charcot, más de 130 años atrás, la fisiopatología de la degeneración selectiva de las motoneuronas en la ELA constituye un misterio. A través del tiempo se han propuesto varios mecanismos explicativos: el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la formación de agregados, la inflamación, la deficiencia del factor de crecimiento y la desorganización de los neurofilamentos. Quizá es mejor ver la ELA como un complejo trastorno multifactorial.

Entre las varias hipótesis, la excitotoxicidad ha recibido mayor atención. Las motoneuronas parecen ser particularmente vulnerables a ella (4). El consumo de excitotoxinas puede llevar a la muerte selectiva de las moto neuronas sugiriendo

que ellas son extremadamente sensibles a la estimulación excesiva de los receptores de glutamato.

En un 1-2 por ciento de pacientes con ELA, las mutaciones en el gen SOD1 pueden inclinar el balance de la excitación normal de los motoneuronas hacia la excitotoxicidad al disminuir la captación del glutamato en los astrocitos vecinos o al interferir con la función mitocondrial (5).

En un estudio para identificar los factores pronósticos de sobrevida en ELA a partir de un diseño observacional de gran escala conducido en Francia y que incluyó una cohorte de 2069 pacientes que cumplían con criterios amplios de inclusión bajo tratamiento con riluzole, se seleccionaron más de cien variables demográficas, biológicas, clínicas y de calidad de vida y se probó su efecto sobre la sobrevida. Finalmente se identificaron trece variables con capacidad de afectar la sobre vida en forma independiente y con ellas se construyó un puntaje de predicción (el RL 401). Se incluyeron la edad, la duración de la enfermedad, la capacidad vital (baja), el cansancio (sobre una escala visual análoga), el número de segmentos corporales con espasticidad, la atrofia, las fasciculaciones, la tos, la fuerza muscular distal, el ingreso familiar, la depresión, la creatinina sérica y el recuento de neutrófilos (6).

Durante la fase IV del ensayo de riluzole en Francia, Meininger et al desarrollaron una

puntuación pronóstica basada en parámetros clínicos fácilmente disponibles. Las variables más significativas son la capacidad vital, la espasticidad, las fasciculaciones, la función deglutoria, la tos y los niveles sanguíneos de creatinina (7).

El riluzole es un derivado benzotiazol que interfiere con la transmisión mediada por glutamato en el sistema nervioso central. Se ha sugerido que la ELA puede ser consecuencia de la acción del glutamato, neurotransmisor y aminoácido excitatorio.

El riluzole es el único medicamento aprobado que mejora la sobrevida de los pacientes con ELA. Si bien otros agentes potencialmente

neuroprotectores se han evaluado en ensayos clínicos controlados, ninguno ha demostrado un claro efecto y por ello ninguno ha recibido su aprobación para uso clínico (Tabla 1). Adicionalmente se han probado algunos tratamientos sintomáticos y se han propuesto ensayos novedosos para maximizar los efectos de las sustancias potencialmente útiles (8).

En los estudios clínicos de ELA, la eficacia puede evaluarse utilizando la sobrevida o variables de función. En los estudios en fase II, el desenlace más frecuente es la función, mientras que en los estudios fase III, el desenlace por excelencia continúa siendo la tasa de sobre vida en el mes 18. Meininger ha analizado los estudios más

TABLA 1. TERAPIA PARA LA ELA (1).

CLASE	DROGA O PREPARACION
Antagonistas de Glutamato	Riluzole* Lamotrigina† Dextrometorfano† Gabapentin† Amino ácidos de cadena ramificada†
Antioxidantes	Vitamina E† Acetilcisteina† Selegilina† Creatina‡ Selenio Coenzima Q10‡
Factores Neurotropicos	Factor neurotrófico derivado del cerebro† Factor 1 de crecimiento similar a la Insulina† Factor neurotrófico derivado de la glia† Xaliproden‡ Hormona liberadora de tirotropina†
Immunomoduladores	Gangliosidos Interferon Ciclofosfamide† Plasmaferesis Inmuno globulina IV. Levamisol† Factor de Transferencia†
Antivirales	Amantadina† Tilorone†
Otros agentes	Veneno de víbora

1 Adaptado de Rowland LP, Schneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Méd 2001; 344:1688-1700
* Mostró beneficios marginales en ensayos clínicos. Fue aprobado por la FDA en tratamiento de la ELA
†Esta sustancia no mostró efectos benéficos en los ensayos clínicos.
‡Este agente se encuentra bajo evaluación en ensayos clínicos.

recientemente publicados en ELA en la literatura y llama la atención cómo hay una discrepancia entre los efectos del riluzole en la sobrevida cuando se comparan con la función e insiste en la necesidad de revisar las estrategias para identificar nuevos agentes terapéuticos en ELA (7).

MÉTODOS

Con el propósito de revisar críticamente la evidencia disponible sobre la utilidad clínica del riluzole y su impacto en el tratamiento de la ELA desarrollamos una revisión a partir de la información disponible en la literatura publicada hasta el presente sobre este tópico.

Objetivo. Evaluar la eficacia del uso de riluzole sobre la sobrevida libre de ventilador, tiempo libre de disfagia, disartria y calidad de vida de pacientes adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Revisión y búsqueda. Se revisaron y obtuvieron artículos de revisión sobre la efectividad del riluzole en pacientes con ELA. Se identificaron revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane (incluyendo la base de datos de revisiones sistemáticas y la base de datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos), la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MEDLINE) y Excerpta Medica (EMBASE).

La estrategia de búsqueda se basó en el registro del Grupo de Enfermedades Neuromusculares de Cochrane, actualizada a enero de 2007, en estudios publicados en inglés identificados en las bases de datos de MEDLINE y EMBASE utilizando los siguientes términos MeSH (del inglés Medical Subheadings): “ALS”, “Lou Gehrig Disease”, “Amyotrophic Lateral Sclerosis” y “Motor Neuron Disease” y el término MeSH riluzole. La estrategia completa utilizada en MEDLINE y EMBASE aparece a continuación.

1. Clinical trial.mp. or clinical trial.pt. or random:.mp. or tu.xs. (1847319)
2. ALS (sh) (1)
3. Lou Gehrig Disease (sh) (2)
4. Amyotrophic Lateral Sclerosis.mp. [mp=ti,

- ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf] (13257)
5. Amyotrophic Lateral Sclerosis (sh) (11501)
6. Motor Neuron Disease (sh) (5236)
7. Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf] (2)
8. riluzole.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf] (1781)
9. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (16752)
10. 1 and 8 and 9 (475)
11. limit 10 to yr=”2002 - 2007” (242)
12. limit 11 to english language (233)

Se examinaron además las listas de referencias de los todos los estudios relevantes y se contactaron expertos locales en el tema y se les interrogó acerca de nuevos estudios adicionales publicados o no que no hubieran sido identificados por la estrategia de búsqueda. Se identificó una revisión sistemática que incluyó todos los estudios aleatorios publicados hasta noviembre de 2002 (9) que evaluaron la efectividad del tratamiento con riluzole en pacientes con ELA. Esta revisión fue actualizada en Enero 31 de 2007 y sus resultados fueron incorporados a la revisión previa.

Todas las citaciones y sus resúmenes fueron obtenidos, revisados y calificados como “relevantes”, “posiblemente no relevantes” o “no relevantes” por dos revisores independientes y las versiones en texto completo fueron obtenidas si uno o más revisores indicaban que eran relevantes o posiblemente relevantes.

Se revisaron las versiones en texto completo de todos los artículos potencialmente relevantes, publicados en idioma inglés. Los estudios fueron incluidos si: (a) evaluaban la efectividad de riluzole al compararla con placebo o no tratamiento, (b) la asignación de la intervención se realizaba de forma aleatoria y (c) los desenlaces estaban medidos claramente, en forma válida y reproducible.

Cada artículo potencialmente relevante fue valorado independientemente y por duplicado. El acuerdo entre los revisores sobre la elegibilidad de los estudios se valoró mediante la prueba de Kappa ($k = 0.9$)

Todos los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

De los 233 artículos, 200 no eran ensayos clínicos controlados, 27 no incluyeron riluzole, 1 fue hecho en niños con Werdnig Hoffmann, cuatro estaban repetidos y uno solo fue un ensayo clínico controlado que comparaba riluzole versus placebo (el cual ya había sido incluido en la revisión Cochrane de 2002).

No se realizó contacto con la industria farmacéutica ni se recibió colaboración alguna del fabricante para dicha revisión.

RESULTADOS

El primer estudio que mostró un potencial efecto terapéutico fue publicado en 1994 por Bensimon et al con mejoría tanto en la sobrevida como en desenlaces funcionales, utilizando dosis de 100 mg/día (50 mg dos veces al día) en un estudio patrocinado por el fabricante (11). Este estudio incluyó 155 pacientes ambulatorios que satisfacían criterios establecidos de ELA los cuales fueron asignados de manera aleatoria y estratificada (inicio bulbar o espinal) a un grupo de tratamiento con riluzole (100 mg/día) o a placebo en un diseño paralelo y doblemente enmascarado. Los desenlaces de eficacia seleccionados fueron sobrevida y cambios en el estado funcional. Los cambios en la fuerza muscular fueron el desenlace secundario. Los grupos fueron seguidos en promedio por 573 días. Tras 12 meses de seguimiento, 45 de 78 pacientes (58 por ciento) en el grupo placebo permanecían vivos, comparados con 57 de 77 pacientes (74 por ciento) en el grupo de riluzole ($p=0.014$). En el grupo de inicio bulbar las tasas de sobrevida al año fueron de 35 por ciento con placebo contra 73 por ciento con riluzole, mientras en el grupo de inicio espinal fue de 64 y 74 por ciento respectivamente ($p=.17$). El deterioro en la fuerza muscular fue más lento en el grupo de riluzole que en el grupo placebo ($p=0.028$). Las reacciones adversas al riluzole incluyeron astenia, espasticidad, elevaciones en el nivel de aminotransferasas. En el grupo experimental se retiraron 27 pacientes contra 17 en el grupo placebo. (28 por ciento de deserción del grupo total de pacientes)

Los autores presentan de manera suficiente los detalles del diseño, el seguimiento y el análisis del estudio. No hubo perdidas en el seguimiento en el análisis de sobre vida y se encontró una

diferencia estadísticamente significativa en las curvas de sobre vida en los dos grupos.

El efecto favorable del riluzole en la sobrevida pareció depender del sitio de inicio. Se observó un efecto importante y significativo en los pacientes con inicio bulbar, mientras en el grupo espinal tan solo una tendencia a un mejor resultado, diferencias que los autores no lograron explicar. Hubo una proporción mayor de retiros relacionados con la droga en el grupo de tratamiento. Entre las razones se mencionan la astenia, la espasticidad y las elevaciones en los niveles de aminotransferasas.

En conclusión, se observó beneficio tan solo en pacientes con inicio bulbar y tan solo en términos de sobrevida sin traqueotomía (12).

El estudio de Bensimon et. al de 2001 desarrollado en Francia con 168 pacientes no tuvo el suficiente poder para demostrar diferencias en el grupo tratado con riluzole 50 mg bid comparado contra placebo en un seguimiento de 18 meses. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían enfermedad avanzada. Hubo una alta proporción de efectos adversos que los autores atribuyeron al progreso de la enfermedad. Este estudio no detectó ningún efecto benéfico del riluzole en la sobrevida. Los resultados de eficacia y seguridad sugieren que la dosis de 100 mg de riluzole tiene la mejor razón de riesgo/beneficio (13).

La revisión sistemática del grupo Cochrane de 2002 realizada por Miller et al sobre la utilidad del riluzole en la ELA (a solicitud de la colaboración Cochrane en mayo de 2001), revisó artículos hasta noviembre de 2002. La búsqueda arrojó cuatro ensayos clínicos (11-15), enfocados en el tema que cumplieron con los criterios de calidad para ser incluidos en la revisión. Los resultados mostraron un pequeño efecto benéfico del riluzole en la función bulbar y de los miembros, pero no en la fuerza muscular. En esta revisión se afirma que riluzole 100 mg/día es razonablemente seguro y parece prolongar la sobre vida aproximadamente por dos meses en pacientes con ELA. Insisten en que se requieren más estudios para aclarar su papel en pacientes mayores de 75 años y en aquellos con enfermedad más avanzada. Sin embargo su verdadera utilidad clínica es incierta debido a su alto costo, su eficacia moderada y sus efectos adversos.

Una revisión Cochrane realizada por el mismo grupo a manera de actualización y publicada el 24 de enero de 2007 examinó nuevamente el punto al reconocer los cuestionamientos sobre su utilidad clínica. La búsqueda utilizó las bases de datos de Medline y Embase hasta septiembre de 2006, así como información de los autores de los estudios y de Aventis, productor del riluzole. Los desenlaces primarios seleccionados fueron la probabilidad acumulada de sobre vivir sin traqueostomía, mientras los desenlaces secundarios fueron la mortalidad, la función neurológica, la fuerza muscular y los efectos adversos.

Los autores seleccionaron cuatro estudios que incluyeron 974 pacientes tratados con riluzole y 503 pacientes bajo placebo. Tres estudios eran comparables con aceptable calidad metodológica si bien un estudio incluyó pacientes mayores con estados más avanzados de enfermedad y otro examinó desenlaces múltiples. La revisión concluyó que 100 mg/día de riluzole proporcionan beneficio en el grupo homogéneo de pacientes en los primeros dos estudios ($p=0.042$, HR 0.80, IC 95% 0.64 - 0.99). Al añadir el tercer estudio (que incluyó pacientes mayores y con enfermedad más severa) se presentó heterogeneidad en los estudios y el análisis con efectos aleatorios produjo un estimado global de efecto muy cercano al valor de la significancia ($p=0.056$, HR 0.84, IC 95% 0.70 - 1.01). Esto representó un 9 por ciento de ganancia en la probabilidad de sobrevivir un año (57 por ciento en el grupo placebo contra 66 por ciento en el grupo de tratamiento). Hubo un efecto benéfico pequeño tanto en la función bulbar como en la función de los miembros pero no en la fuerza muscular. Por otra parte, la alanina amino transferasa mostró incrementos tres veces por encima del valor normal en el grupo con riluzole. La conclusión de los autores es que el riluzole en dosis de 100 mg/día es razonablemente seguro y puede prolongar la sobre vida media en dos a tres meses en el grupo de pacientes en tratamiento (16).

DISCUSION

El caso de la ELA es singular dentro del espectro de la enfermedad neurológica de tipo crónico-degenerativo: mientras que para sus similares, la enfermedad de Parkinson y la demencia se registran avances significativos

en los aspectos metodológicos que permitan calificar en forma adecuada el impacto de las nuevas intervenciones, la terapéutica ofrece un sinnúmero de novedosas opciones que van superando la magnitud de efecto sobre los desenlaces clínicos deseables, así como la minimización de los eventos adversos y de los riesgos de uso.

Se han perfeccionado procedimientos de cirugía ablativa o de estimulación intracerebral en el caso de la enfermedad de Parkinson con resultados muy promisorios y se ensayan vacunas y medicamentos de aplicación transdérmica en el caso de las demencias, facilitando la adherencia de los pacientes y sus cuidadores.

El vertiginoso progreso en patología molecular en estas dos enfermedades ha llevado al diseño de nuevas opciones de diagnóstico temprano y al registro de la actividad funcional y la integridad estructural en ambos casos.

Si bien el vigor en la investigación en ELA no es menor (17) son menos estimulantes los resultados, particularmente en el campo de la intervención farmacológica. Tras la aprobación del riluzole en 1995, luego de los excitantes resultados del primer ensayo controlado con esta sustancia, no se registra ningún nuevo medicamento o sustancia y los estudios en fase II con otros preparados no permiten suponer que se contará con otros productos a corto plazo.

No puede sin embargo minimizarse el impacto que la aparición del riluzole introdujo en la comprensión de mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad moto neuronal, así como en las prácticas de tratamiento. Desde su aprobación por la FDA en 1995, el estudio de Bensimon ha sido la pieza de evidencia que ha permitido continuar con la verificación de utilidad de la sustancia y en la cual se han basado las recomendaciones en uso, acogidas entre otros por el comité de prácticas recomendadas de la Asociación Americana de Neurología (18).

A pesar de los resultados favorables de este estudio, es forzoso aceptar que el beneficio es modesto, que los costos de empleo son altos y que conllevan un cierto riesgo de efectos secundarios, variables que modifican el grado de recomendación con el que se introduce en la práctica en distintos países del mundo.

El riluzole ha demostrado prolongar la sobrevida de una manera más evidente en pacientes menores de 75 años, con variedad bulbar de inicio y con severidad moderada, con duración corta de la enfermedad y con capacidad funcional residual y ventilatoria aceptable. No resulta fácil entender la diferencia en la magnitud de efecto en las formas bulbares y espinales y su pobre efecto sobre la fuerza muscular, variable que de suyo es marcadora de la severidad de enfermedad y de la alteración y limitación funcional de los pacientes.

La investigación terapéutica en ELA aborda otras aproximaciones, relativas a los mejores cuidados paliativos y de rehabilitación que pueden ofrecerse en forma oportuna a los pacientes: la adopción de sondas para alimentación enteral en forma temprana a fin de preservar una adecuada nutrición y compensar los fenómenos catabólicos de la atrofia. El diseño de mecanismos de comunicación alternativa y de equipos de soporte como sillas de propulsión y otros similares que facilitan el desplazamiento. En octubre de 2006 un grupo del John Hopkins publicó en *Transplantation* resultados promisorios para el transplante de células madre en modelos experimentales de ELA en ratas, al transformarse en neuronas que generaron nuevas conexiones sin verse afectadas por la enfermedad.

Por otra parte, la ELA ha sido motivo de profundas reflexiones sobre ética, eutanasia, muerte asistida y de consideración sobre desenlaces adecuados en experimentos clínicos controlados como demuestra la presente revisión.

Un campo complejo de análisis son los estudios económicos en este caso. No solo deben considerarse los diseños de costo beneficio o costo utilidad. Debemos partir de análisis tan simples como costo oportunidad y no evitar el debate, tanto en el paciente individual como frente a la responsabilidad social que en este caso nos obliga.

CONCLUSIONES

La prescripción de riluzole en enfermos de ELA debe tomar como referente la evidencia disponible de utilidad en aquellos casos en los cuales ha sido posible determinar algún potencial efecto benéfico. Deben estimarse en forma

correcta la magnitud de efecto, las variables modificadoras del mismo (tiempo de diagnóstico, edad, severidad y variedad) así como las comorbilidades presentes y formular un juicio de costo oportunidad, costo beneficio con base en la mejor consideración clínica en la medida que los estudios económicos no han logrado resolver de manera definitiva estos interrogantes.

La presente revisión fue conducida por profesionales independientes a solicitud de la Asociación Colombiana de Neurología. No contó con fondos provenientes de la industria o de compañías de aseguramiento o de provisión de servicios. Los revisores declaran la inexistencia de conflictos de interés frente a la temática.

AG y GT desarrollaron la estrategia de búsqueda y la selección de los estudios, así como el análisis inicial de los mismos. RP realizó la consolidación de la información y la edición final del documento.

La revisión culminó en Febrero de 2007, a fin de considerar las últimas publicaciones disponibles sobre el tema.

REFERENCIAS

1. Brooks BR. Clinical Epidemiology of Amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1996; 14:399-420.
2. Norris F, Shepperd R, Dennis E, Mukay E, Elias L, Holden D, Norris H. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993; 118:48-55.
3. Ringuel SP, Murphy JR, Bryan W, England JD, Miller RG, et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993; 43:1316-1322.
4. Van Damme P, Dewil M, Robberecht W, Van Den Bosch L. Excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2005; 2(3-4):147-59.
5. Van Den Bosch L, Van Damme P, Bogaert E, Robberecht W. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006 Nov-Dec; 1762(11-12):1068-82.
6. Paillisse C, Lacomblez L, Dib M, Bensimon G, García-Acosta S, Meininger V. Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005 Mar; 6(1):37-44.
7. Meininger V. Clinical trials in ALS: what did we learn from recent trials in humans? *Neurodegener Dis* 2005; 2(3-4):208.
8. Cheung YK, Gordon PH, Levin B. Selecting promising ALS therapies in clinical trials. *Neurology* 2006 Nov 28; 67(10):1748-51
9. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database of Systematic Reviews.

(4):CD001447.

10. **Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R**. Truffinet P, Meininger V. RILUZOLE/ALS Study Group II. A study of RILUZOLE in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 249(5):609-15, 2002 May.
11. **Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, for The ALS/Riluzole Study Group**. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591
12. **Lewis P, Rowland**. Riluzole for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis -- Too Soon to Tell? *N Engl J Med* 1994; 330:636-637.
13. **Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V**. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996 May 25;347(9013):1425-31
14. **Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, Mizuno Y, Kowa H, Kimura J, et al**. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo-controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi* 1997;182:851-866
15. **Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V**. Riluzole/ALS Study Group. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 2002;249(5):609-15.
16. **Miller R, Mitchell J, Lyon M, Moore D**. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD001447.
17. **Rowland LP, Schneider NA**. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1688-1700
18. **AAN Clinical Practice Guidelines**. *American Academy of Neurology* 2003 Edition
19. **Xu, Leyan; Yan, Jun; Chen, David; Welsh, Annie M.; Hazel, Thomas; Johe, Karl; Hatfield, et al**. Human Neural Stem Cell Grafts Ameliorate Motor Neuron Disease in SOD-1 Transgenic Rats. *Transplantation*. 82(7):865-875, October 15, 2006.
20. **Veldink JH, Wokke JHJ, van del Wal G, et al**. Euthanasia and physician assisted suicide among patients with ALS in the Netherlands. *N Engl J Med* 2002; 346:1638-1644