



# Esclerosis Lateral Amiotrófica y Nutrición: dieta e hipermetabolismo como factores pronósticos de la enfermedad

Ciclo de Metodología Científica II-2023

Grupo 98

**Carbajal Tania<sup>1</sup>, Castro Camila<sup>1</sup>, Correa Lucas<sup>1</sup>, Curbelo Josefina<sup>1</sup>, Gularte Joaquina<sup>1</sup>, Mederos Sofia<sup>1</sup>  
García Ana<sup>2,5</sup>, Martínez Laura<sup>3,5</sup>, Miquel Ernesto<sup>3</sup>, La Rocca Natalia<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II 2023- Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo Uruguay

<sup>2</sup>Unidad Académica de Psicología Médica, Facultad de Medicina-Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

<sup>3</sup>Unidad Académica de Histología y Embriología-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>4</sup>Asistente del Departamento de Nutrición Clínica, Escuela de Nutrición-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>5</sup>Centro de Esclerosis Lateral Amiotrófica del Uruguay (CELAU), Montevideo, Uruguay

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>2</b>
1.1 ABSTRACT	3
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA</b>	<b>8</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>9</b>
5.1 Relación entre IMC y el pronóstico en la ELA	9
5.2 Disfagia en la ELA	10
5.3 Soporte nutricional y vías de alimentación	10
5.4 Metabolismo en la ELA	11
5.5 Metabolismo lipídico y ELA	12
5.6 Metabolismo Glucídico en la ELA	13
5.7 Dieta cetogénica	14
5.8 Complementos nutricionales	14
5.9 Suplementación vitamínica y ELA	15
Vitamina D	15
Vitamina C	16
Vitamina E	17
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>19</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:</b>	<b>20</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>25</b>

## **1. RESUMEN**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad crónica, degenerativa y progresiva, que afecta al sistema nervioso central, alterando el funcionamiento de las motoneuronas de la corteza cerebral, bulbo raquídeo y médula espinal. Su origen y patogenia continúan siendo estudiados y a pesar de que existen diferentes hipótesis e investigaciones, no se ha llegado a un único consenso.

Numerosos estudios apoyan la idea del impacto positivo que otorga un buen soporte nutricional en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la información existente resulta no concluyente en muchos casos. A través de la siguiente revisión, se buscó recabar información relevante en cuanto al rol de la nutrición en la evolución y supervivencia de los pacientes con ELA, el impacto que tiene el índice de masa corporal (IMC) sobre la misma, así como el metabolismo glucídico, lipídico y los suplementos vitamínicos y/o complementos nutricionales en la terapéutica.

Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, y se analizó la información encontrada en referencia al estado nutricional que presentan los pacientes y la repercusión que provocan determinados planes dietéticos en la evolución de su enfermedad.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica, IMC, nutrición, metabolismo, soporte nutricional.

## **1.1 ABSTRACT**

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a chronic, degenerative, and progressive disease that affects the central nervous system, disrupting the functioning of motor neurons in the cerebral cortex, brainstem, and spinal cord. Its origin and pathogenesis continue to be studied, and despite there are various hypotheses and research, a single consensus has not been reached.

Numerous studies support the idea of the positive impact that good nutritional support provides in the progression of the disease. However, the existing information is inconclusive in many cases. Through the following review, relevant information was sought regarding the role of nutrition in the evolution and survival of ALS patients, the impact of BMI, as well as carbohydrate and lipid metabolism, and the use of vitamin supplements and/or nutritional supplements in therapy.

To achieve this a bibliographic review was conducted in different databases, and the found information regarding the nutritional status of patients and the repercussions of specific dietary plans on the course of their disease was analyzed.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, BMI, nutrition, metabolism, nutritional support.

## 2. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa, crónica, progresiva, incurable, que afecta el sistema nervioso central provocando la muerte de las motoneuronas superiores (corteza cerebral) e inferiores (tronco encefálico y médula espinal) lo que repercute en el funcionamiento de la musculatura voluntaria (1). Su origen se considera multifactorial combinando factores genéticos, ambientales y del estilo de vida (2).

La epidemiología de la ELA tiene variaciones según la región geográfica. A nivel mundial la incidencia oscila entre 0,6 y 3,8 nuevos casos cada 100.000 personas por año. Según estudios poblacionales, la prevalencia varía entre 4.1 y 8.4 cada 100.000 personas. Es más frecuente en el sexo masculino, con una relación de entre 2,9 y 1 hombres por cada mujer dependiendo de la región.

La edad de inicio varía entre los 51 y 66 años, mientras que la duración de la enfermedad se ha reportado entre 24 y 50 meses (3).

La incidencia de ELA en Uruguay es de 1,42 cada 100.000 habitantes/año y la prevalencia es de 1.9 cada 100.000 habitantes/año. En cuanto al sexo, la incidencia es mayor en hombres, con una relación 2:1 (4).

La edad promedio en que se realiza el diagnóstico se sitúa entre los 60-69 años (5). Existen dos patrones generales de presentación de la enfermedad: bulbar y espinal. La primera se manifiesta con pérdida de fuerza en miembros y atrofia muscular, mientras que la otra se presenta con disfonía y disfagia. Se asocia a alteraciones cognitivas hasta en el 40% de los pacientes y en el 14% se diagnostica demencia frontotemporal (2). De hecho, debido a los mecanismos moleculares que comparten, la ELA y la demencia frontotemporal son consideradas por algunos autores como dos entidades extremas de un mismo espectro (6).

Aunque se cree que la ELA tiene gran componente hereditario, muchas de las variantes génicas que causan o predisponen a que un individuo desarrolle la enfermedad, siguen siendo una incógnita. Alrededor del 10% de los casos de ELA tienen por lo menos un miembro de la familia afectado y herencia autosómica dominante (ELA familiar, ELAF) y el 90% son esporádicos (ELAE), pero ambos son patológicamente similares. Si bien se han encontrado más de 50 genes asociados a la enfermedad, las variantes en SOD1, C9ORF72, FUS, y TARDBP son las principales causantes de la enfermedad. En la ELAF entre el 40% al 55% de los casos se encuentra asociado a una mutación genética, mientras que en la ELAE se asocia entre el 3 y 7 % (7).

SOD1 fue el primer gen en descubrirse, del cual existen más de 100 variantes asociadas a ELA. Un 25% de los casos de ELAF están asociados a una mutación en SOD1 (8). En su estado normal codifica

para una enzima citosólica que lleva a cabo un mecanismo de defensa antioxidante durante la respiración celular.

El rol del producto del gen C9ORF72 todavía no se comprende del todo. Si bien muchas vías pueden estar alteradas, se vió que el incorrecto procesamiento del ARN es una pieza clave que se ve consistentemente afectada (7).

FUS es una proteína de unión al ARN ubicada en el núcleo en condiciones fisiológicas, que al alterarse forma acúmulos citoplasmáticos (9). Está involucrado en mecanismos de reparación del ADN, desempeña funciones en la defensa contra el estrés celular, transporte y traducción del ARNm, entre otros (7).

El gen TARDBP codifica para una proteína (TDP-43) que se acumula en cantidades patológicas en la mayoría de los pacientes con ELA. Es un regulador de la expresión génica participando en varios pasos durante el procesamiento del ARN como regulación de estabilidad del ARNm, transporte y traducción de ARN no codificantes, entre otros (7).

El diagnóstico es principalmente clínico, apoyado en estudios neurofisiológicos como la electromiografía y estudio de conducción nerviosa, para identificar aquellos aspectos no perceptibles en la clínica. También se utilizan estudios imagenológicos o de laboratorio para descartar otras patologías (5).

Existen criterios que son utilizados para diagnosticar la enfermedad, el primero en crearse fue el del "El Escorial" (10), estos criterios fueron modificándose con el tiempo y actualmente se utilizan los criterios "Gold Coast". Estos establecen que para realizar diagnóstico tiene que existir síntomas y signos progresivos de motoneurona superior e inferior en un segmento corporal o síntomas y signos progresivos de motoneurona inferior en dos o más segmentos corporales, con exclusión neurofisiológica de otro proceso que pudiera explicar los síntomas (11).

Las manifestaciones clínicas varían de persona a persona y dependen de donde asiente la lesión neuronal. La pérdida de motoneuronas superiores se manifiesta como espasticidad, torpeza, hiperreflexia y limitaciones funcionales, mientras que la debilidad muscular, atrofia, calambres y fasciculaciones traducen la afectación de las motoneuronas inferiores. Además, presentan síntomas de deterioro cognitivo y cambios en la conducta (8).

La diversidad de síntomas, y el requerimiento de progresión documentada para el diagnóstico entre otros factores, hace que exista normalmente una demora diagnóstica, que puede variar entre 9 y 24 meses según distintos estudios en diferentes países y regiones (3), siendo en Uruguay de 10 meses (12). La necesidad de un diagnóstico temprano hace que la búsqueda de biomarcadores de la

enfermedad sea un área de intensa investigación. Como indicador de lesión neuronal, los neurofilamentos han cobrado importancia como biomarcador pronóstico para la ELA principalmente en aquellos pacientes con diagnóstico reciente (no mayor a 6 meses) (13). La concentración de neurofilamentos puede medirse en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR)(14).

Hasta el momento no existe un tratamiento curativo para la ELA. Los fármacos que cuentan con aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) son Riluzol, Edaravone, Tofersen y AMX0035 los cuales actúan modificando el curso de la enfermedad (15). Además de los tratamientos específicos, existen medidas para el tratamiento sintomático y paliativo, como ventilación mecánica no invasiva o invasiva, colocación de sonda de alimentación (gastrostomía percutánea), así como el apoyo psicológico, entre otros. Ésto se logra a través de equipos multidisciplinarios compuestos por neurólogos, neumólogos, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas, paliativistas, entre otros especialistas (16). Por esta razón, uno de los principales objetivos de la terapéutica actual apunta a mejorar la calidad de vida durante el transcurso de la enfermedad, así como enlentecer la progresión de la misma (17).

Durante muchos años, el estudio de la ELA estuvo dirigido a su sintomatología motora, entendiéndose como una enfermedad que afectaba únicamente a este sistema. Sin embargo, en las últimas décadas las investigaciones han ampliado su enfoque, tomando en cuenta la sintomatología no motora y las características que presentan los pacientes, arrojando información relevante sobre la participación de la enfermedad en otros aspectos (17). Algunas de las características no motoras que han ganado relevancia en el estudio de la ELA incluyen al estado nutricional y el balance metabólico, surgiendo evidencia consistente que muestra a la desnutrición, pérdida de peso e hipermetabolismo como factores predictores negativos en la progresión y supervivencia de los pacientes con ELA (17) (18).

La nutrición es el proceso por el cual los nutrientes ingeridos permiten el correcto funcionamiento de los sistemas, acorde a los requerimientos individuales. Esta función se ve afectada en los pacientes diagnosticados con ELA quienes desarrollarán algún grado de desnutrición durante el transcurso de la enfermedad (19). Los factores que inciden en la misma son múltiples; siendo la disfagia uno de los principales. Esto además de producir pérdida de peso, aumenta el riesgo de aspiración, ahogamiento y neumonías (20).

Otros aspectos que inciden en el estado nutricional de los pacientes son el consumo de múltiples fármacos, la limitación física para la elaboración de las comidas, el hipermetabolismo y el deterioro

cognitivo (21). Resulta entonces necesario una planificación y seguimiento del soporte nutricional, antes de que se instale una malnutrición grave (12).

En este trabajo nos propusimos realizar una revisión sobre el rol del metabolismo y el índice de masa corporal en la patología, así como analizar el impacto de la nutrición y el posible beneficio de incluir suplementos y complementos nutricionales como terapia modificadora de la enfermedad.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo general de este trabajo fue analizar el impacto de la nutrición en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. Los objetivos específicos se centraron en identificar las particularidades de esta patología en relación al metabolismo energético y su repercusión en el índice de masa corporal, así como describir el posible beneficio de incluir suplementos y complementos nutricionales como terapia modificadora de la enfermedad.

### **4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

Se realizaron búsquedas bibliográficas en la base de datos PubMed, Cochrane, Timbó, Scielo y Google Académico. Los términos utilizados fueron: “nutrition AND ALS”, “ALS AND metabolism”, “ALS AND BMI”, “ALS AND nutritional supplements”, “ALS AND vitamins”.

Para los criterios de búsqueda se seleccionaron meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudio de cohortes, estudios de casos y controles y revisiones narrativas, hechas en humanos y animales de experimentación, publicados en los últimos 10 años. Cabe mencionar que se seleccionaron aquellos estudios con muestras representativas. Se utilizaron como filtro, los idiomas inglés y español.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Relación entre IMC y el pronóstico en la ELA

La nutrición es uno de los aspectos que se ven comprometidos en el transcurso de la ELA. Incluso al momento del diagnóstico, los pacientes suelen presentar algún grado de desnutrición. Según datos recabados en una investigación, el 50% de los pacientes incluidos en la muestra ya presentaba una pérdida de peso corporal de 2,5%, mientras que el 25% había perdido el 7,8% de su peso antes de haber sido diagnosticado (22).

El plan nutricional para estos pacientes se basa en parámetros como el Índice de Masa Corporal (IMC), datos antropométricos y pruebas complementarias que se utilizan como marcadores pronósticos para la valoración nutricional de las proteínas séricas, colesterol, ácido úrico, entre otros. Varios estudios han examinado la relación entre el IMC y la supervivencia de los pacientes con ELA. (18), (19).

Se han encontrado evidencias que un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado al momento del diagnóstico debe considerarse un factor protector en términos de supervivencia global en pacientes con ELA. Dicha conclusión se infiere del metanálisis realizado en base a 8 estudios siendo la gran mayoría análisis retrospectivos de datos compilados en la clínica. Los mismos contaron con 6.098 pacientes, quienes cursaban la sexta década de vida. Se constató que pacientes con bajo peso tenían doble riesgo de muerte comparados con pacientes con peso "normal". Los pacientes que tienen un IMC entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup> cuentan con mayor supervivencia en comparación con quienes presentan un IMC con valores más bajos (<25 kg/m<sup>2</sup>), concluyendo que el IMC influye tanto en el desarrollo como en la supervivencia de los pacientes con ELA (19).

Otros estudios avalan lo anteriormente descrito, pero no confirman del todo que un IMC muy alto sea beneficioso para la enfermedad. Se podría esperar que las comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2, asociadas a la obesidad, fuesen la causa de una supervivencia reducida. Sin embargo, Paganoni y sus colegas descubrieron que, si bien las enfermedades cardiovasculares ocurrieron en mayor incidencia en un estudio de cohorte de ELA con un IMC >35 en comparación con pacientes con un IMC más bajo, la mayor mortalidad en este estudio no estuvo directamente relacionada con eventos cardiovasculares. Además, los pacientes con ELA y diabetes tipo 2 parecen tener un inicio más tardío de la enfermedad. En conclusión, los factores que contribuyen a una mala supervivencia en pacientes con un IMC >35 Kg/m<sup>2</sup> aún no se han dilucidado, pero no parece deberse a complicaciones asociadas a dichas comorbilidades (23).

A fin de cuentas la evidencia respalda que un alto IMC mejora la supervivencia y la sobrevida de los pacientes a lo largo de la enfermedad, por supuesto que la intervención nutricional debe hacerse con precaución y de manera individualizada dependiendo del perfil metabólico de cada uno.

## **5.2 Disfagia en la ELA**

La disfagia se presenta al inicio de la enfermedad cuando la lesión se origina a nivel bulbar, o durante la evolución cuando la afectación es espinal. Esta alteración comienza por dificultad predominante para ingerir líquidos y texturas mixtas, progresando luego hasta los sólidos, lo que lleva a una disminución en la ingesta de alimentos con la consecuente pérdida de peso corporal. La consistencia y textura de los alimentos hay que adaptarla al grado de disfagia que presente cada paciente, y es importante disminuir el volumen de cada ingesta aumentando su contenido calórico y proteico (12). Este síntoma no solo genera discomfort en el paciente a través del mecanismo biológico antes descrito, sino que también afecta en gran medida al estado psicosocial de los individuos privándolos del placer de degustar un alimento, como de la inclusión en ámbitos sociales, manifestando angustia y depresión, los cuales repercuten negativamente en el progreso de la pérdida de peso (24).

## **5.3 Soporte nutricional y vías de alimentación**

Como ya se ha mencionado, uno de los factores que incide en la alimentación de los pacientes con ELA, y por ende en su estado nutricional, es la presencia de disfagia (25).

Existen otros factores que pueden influir negativamente en la ingesta nutricional, y ser relevantes a la hora de tomar una decisión acerca de la vía de alimentación que mejor se adapte a la situación de cada paciente y sus requerimientos. Dentro de los mismos podemos encontrar a los trastornos en la masticación dados por debilidad de los músculos masticadores, dificultades en la adaptación a una nueva dieta menos sabrosa y de consistencia homogénea, y la necesidad de requerir de un cuidador durante las comidas (25). Además, aspectos relacionados con la salud mental pueden jugar un rol importante en cuanto a la disminución del apetito, y por ende en la ingesta de alimentos (24).

Por esta razón, se han realizado investigaciones para evaluar la mejor oportunidad de comenzar con una vía alternativa de alimentación, y las repercusiones de ésta sobre el progreso de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes.

Según se ve reflejado en los resultados obtenidos en un estudio, mediante el cual se propuso analizar el momento en el cual los pacientes eran derivados a un protocolo nutricional individualizado según las diferentes formas de presentación de la enfermedad, se observó que la demora entre el momento del diagnóstico y la derivación de los pacientes a un equipo de nutrición era

marcadamente superior en el tipo de ELA espinal, sobre los de inicio bulbar. Se vió que esta diferencia de tiempo en el abordaje determinaba resultados significativamente más favorables en el estado nutricional de los pacientes que lo implementaban más tempranamente. A su vez, se pudo establecer que existió un aumento en la mediana de supervivencia en ambos grupos de pacientes. De allí surge la conclusión de que un plan nutricional adaptado a los requerimientos del paciente conlleva a un aumento de la supervivencia de los mismos tanto en la ELA bulbar como espinal, y esto es aún más marcado cuanto más precozmente se inicie el tratamiento nutricional (26).

Además, otra investigación fue llevada a cabo por el mismo investigador, con el objetivo de evaluar el soporte nutricional especializado tomando en cuenta la vía de alimentación, y su relación con el estado nutricional de los pacientes, así como su supervivencia. Se trató de un estudio en el cual se utilizaron como variables la dieta oral adaptada, la suplementación artificial y la nutrición enteral completa por gastrostomía. Luego de iniciar el soporte nutricional especializado y observar las modificaciones que presentó la población objetivo a los 6 y 12 meses, se analizaron los datos recogidos mediante medidas antropométricas. Esto permitió observar una progresión significativamente más lenta de la pérdida de peso corporal y una mejoría en el estado nutricional de los pacientes de los 3 grupos. (27).

Por otra parte, mediante un estudio realizado en Brasil enfocado al análisis de los distintos tipos de soporte nutricional y su influencia en la progresión de la enfermedad, no se pudieron obtener diferencias significativas entre pacientes que realizaban adaptaciones a la dieta, los que usaban suplementación oral o los que presentaban nutrición enteral completa, aunque sí se observó una tendencia al aumento en la supervivencia en los últimos 2 grupos (24). Sin embargo, esta investigación contó con una muestra marcadamente inferior al anteriormente mencionado y por lo tanto, menos representativa.

Tomando en cuenta los resultados de los estudios analizados, podemos concluir que la indicación de un soporte nutricional individualizado y una vía alternativa de alimentación, generalmente la gastrostomía, en los pacientes con ELA, se recomiendan incluso antes de que la vía oral esté comprometida, con el objetivo de mejorar su estado nutricional.

#### **5.4 Metabolismo en la ELA**

En otro orden, las investigaciones que se han venido realizando en el último tiempo, han arrojado datos interesantes en cuanto a la participación de procesos celulares que podrían estar implicados en

ciertos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad. Dentro de los cambios celulares observados en los pacientes con ELA, la disfunción mitocondrial se vio como una de las responsables de la falla en el balance energético, la cual tendría implicancia en la muerte de las neuronas motoras (17). Lo antes mencionado, se debe a un proceso fundamental implicado en la génesis de la disfunción mitocondrial, la degradación y fagocitosis de proteínas y componentes celulares que se encuentran dañados, lo que implica un aumento del estrés metabólico y deriva en un daño celular (28).

El progreso de la ELA se caracteriza por un metabolismo energético alterado. El hipermetabolismo en esta enfermedad se da a nivel específico en los tejidos (como en el músculo esquelético) hasta las principales vías energéticas celulares (como la proteína quinasa activada por AMP) y alteraciones energéticas sistémicas como el metabolismo de glucosa y lípidos.

Diferentes estudios mostraron que los pacientes con ELA tienen un aumento del gasto energético, especialmente en reposo. Se han propuesto varios mecanismos, pero la generación de estrés oxidativo, alteración del transporte axonal y la disfunción mitocondrial, se consideran los aspectos más recurrentes. Además surgieron una amplia cantidad de datos que informaron alteraciones en la funcionalidad mitocondrial en pacientes con ELA en varias poblaciones celulares, como neuronas, células gliales y fibras musculares.

La comprensión de estos mecanismos mitocondriales anómalos puede abrir nuevas vías para el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos a preservar la función mitocondrial y mitigar la progresión de la ELA (29).

### **5.5 Metabolismo lipídico y ELA**

La evidencia encontrada en recientes estudios sugiere que pacientes con ELA pueden presentar un metabolismo energético alterado de lípidos y glucosa (30).

Los lípidos cumplen un rol fundamental como componentes de la membrana plasmática, asegurando la fluidez de la misma y la correcta transmisión de impulsos nerviosos, en pro de una correcta homeostasis. La disfuncionalidad de lo antes mencionado es característico en las enfermedades neurodegenerativas, no siendo la ELA la excepción.

En un estudio realizado en 369 pacientes con ELA en comparación con un grupo control sano de 268 participantes, la frecuencia de hiperlipidemia (aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad LDL), se observó con mayor frecuencia en pacientes con ELA que en sujetos control (31). Los resultados mostraron un aumento de dos veces de los niveles plasmáticos de colesterol LDL en pacientes con ELA sobre el grupo control. Los estudios de

correlación demostraron que tener una relación LDL/HDL anormalmente elevada aumentaba significativamente la supervivencia en más de 12 meses.

En el mismo sentido, un estudio de casos y controles de 128 participantes, incluidos 96 pacientes con ELA, y 32 controles sanos, observó mayores niveles de los triglicéridos ( $p < 0,001$ ) y bajos niveles de HDL ( $p = 0,001$ ). En el grupo de casos, en comparación con los controles además de un nivel más alto de Colesterol se observó una supervivencia tres veces mayor ( $p = 0,008$ ) (32). A modo de sustentar lo antes mencionado, un estudio reciente, realizado en ratones evidenció que la dieta basada en lípidos disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad así como la progresión de la misma (33).

Un estudio publicado en febrero de este año en el que se aplicaron modelos de regresión logística condicional para calcular el Odds Ratio (OR) para el riesgo de ELA asociada con la concentración de lípidos resaltó la importancia de distinguir el colesterol de los triglicéridos al considerar el papel pronóstico del metabolismo de los lípidos en la ELA (19).

Analizando la evidencia planteada podemos inferir que a pesar de la pérdida de peso en los pacientes con ELA, la hiperlipemia es un fenómeno común. El colesterol total por si solo se considera un factor no beneficioso, en tanto los lípidos y los triglicéridos son elementos esenciales del metabolismo que permiten variedad de funciones celulares. Los cambios metabólicos ocurren desde el inicio de la enfermedad, el aumento de los lípidos al igual que los triglicéridos significó una mejora en el pronóstico y supervivencia de la ELA.

## **5.6 Metabolismo Glucídico en la ELA**

En la última década ha surgido evidencia que relaciona la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y la ELA (34). En un estudio de cohorte en el que intervino una muestra considerable  $n = 2371$ , la DM se asoció con un menor riesgo de desarrollar ELA, viéndose además que en aquellos pacientes que si desarrollaron la enfermedad, esta apareció en un período aproximado de 4 años, lo que evidenciaría el retraso en la aparición de la misma (35). Hay intención de varios autores en demostrar el deterioro en las vías del metabolismo de la glucosa en el lóbulo frontal y la corteza de los pacientes con ELA (36). En el mismo sentido, una cohorte sueca de ELA  $n = 5108$  mostró una asociación inversa entre la DM2 y el riesgo de desarrollar ELA (35). Otros autores plantean la posibilidad de que la intolerancia anormal a la glucosa en la ELA podría ser secundaria a la atrofia muscular o la inactividad física (29). Otra posibilidad sería la disminución en la capacidad de almacenar y/o movilizar glucosa cargada en el músculo (37).

Tomando en cuenta la evidencia analizada hay resultados sólidos que relacionan la DM tipo II y la

ELA. Otros resultados constatan un retraso de 4 años en la aparición de la enfermedad, lo antes mencionado podría atribuirse al metabolismo energético y la reprogramación metabólica en ELA.

### **5.7 Dieta cetogénica**

La dieta cetogénica es un enfoque dietético caracterizado por una ingesta alta en grasas y baja en carbohidratos, cuyo objetivo es facilitar la pérdida de peso, mejorar la claridad mental y aumentar los niveles de energía. Al reducir significativamente el consumo de carbohidratos y aumentar la ingesta de grasas y proteínas, esta dieta induce un estado metabólico llamado cetosis, donde el cuerpo utiliza la grasa como principal fuente de combustible en lugar de carbohidratos (38). La dieta ha sido aplicada en enfermedades neurodegenerativas como la ELA debido a anomalías metabólicas comunes estudiadas en dicha enfermedad. Un estudio sugiere que este régimen alimenticio, restaura la función mitocondrial y el metabolismo energético saludables tanto en humanos como animales con una mutación en SOD1, además de aumentar el peso corporal total (39) y una mejoría de las funciones motoras asociadas a un aumento de las neuronas motoras (40). Esto indica, que una dieta cetogénica puede funcionar para proteger contra la ELA al restaurar la función del complejo I y promover la síntesis de ATP. De hecho, en un modelo de ratón transgénico SOD1G93A, la actividad del complejo I de la cadena de transporte de electrones y la producción de ATP disminuyen (39).

### **5.8 Complementos nutricionales**

Los complementos nutricionales son una medida para prevenir o minimizar la pérdida de peso. Pueden ser normocalóricos o hipercalóricos y se utilizan como complemento a la alimentación habitual o como reemplazo. Dada la relación entre el IMC y la supervivencia de los pacientes, varios trabajos han estudiado el efecto de complementos nutricionales de distinto tipo sobre el IMC de los pacientes.

En un estudio realizado en Alemania, evaluaron el efecto de utilizar un suplemento alto en grasas y otro alto en carbohidratos, en un grupo de pacientes con ELA los cuales presentan pérdida de peso, para saber si al utilizarlos este se estabiliza. Los resultados fueron que ambos grupos ganaron peso, aunque los que recibieron el suplemento alto en grasas tuvieron una ganancia mayor, el resultado no fue significativo (41).

En otro estudio realizado en pacientes con ELA recibiendo nutrición enteral, se comparó el efecto de suplementar a un grupo con nutrición isocalórica con el objetivo de mantener el peso (control), otro grupo con nutrición hipercalórica alta en carbohidratos y otro con nutrición hipercalórica con contenido alto en lípidos ambos con el objetivo de obtener una ganancia leve de peso. Al finalizar el

estudio, el grupo control y el que recibió nutrición alta en carbohidratos tuvieron un aumento significativo de peso, mientras que el otro grupo, por el contrario, perdió peso (42).

Otro grupo estudió el impacto en la supervivencia de pacientes con ELA alimentados con una dieta alta en grasas y calorías. Para esto un grupo recibió placebo y el otro un suplemento alto en grasas y calorías. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de supervivencia. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al peso corporal (43).

A modo de resumen de esta sección, si bien los complementos nutricionales buscan mejorar el peso corporal, no existe evidencia que sustente su uso. Sin embargo, hay que destacar que son estudios que presentan dificultades en su realización ya que las muestras son pequeñas, hay pacientes que abandonan los estudios o fallecen en el curso de su realización. De todas formas en la práctica clínica son utilizados y su indicación es individualizada según las características y necesidades de cada paciente.

## **5.9 Suplementación vitamínica y ELA**

En la actualidad es cada vez más frecuente la utilización de suplementos vitamínicos y minerales, gracias a su alta disponibilidad y su bajo costo sumado a sus escasos efectos adversos, como terapia para la ELA, por un posible efecto en el retraso de la progresión (Tabla 1).

De la diversidad de suplementos vitamínicos y minerales presentes en el mercado, las que mayor relevancia toman en la ELA son aquellas relacionadas con el metabolismo lipídico, por su implicancia en el estrés oxidativo y por lo tanto, en su fisiopatogenia.

### **Vitamina D**

Es una molécula que participa en la homeostasis del calcio y fosfato, mediante su conversión en la piel, riñones e hígado a su forma activa, la 25 OH (44). A través de la circulación sanguínea, la vitamina D atraviesa la barrera hemato-encefálica, penetrando en las neuronas y las células gliales, en donde se activa. La vitamina D actúa en las neuronas reduciendo la inflamación, incrementando los factores de crecimiento y favoreciendo así la supervivencia neuronal.(44). Debido a su efecto sobre el metabolismo neuronal es que se han realizado múltiples ensayos con el fin de estudiar su efecto en la patogenia de la ELA.

En un estudio mendeliano randomizado llevado a cabo para analizar la asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y la ELA, se obtuvieron como conclusiones, que no existe evidencia de una asociación causal entre la vitamina D con la ELA, a pesar de las sospechas previas (45).

En un ensayo realizado en el 2023, se estudió si el déficit de vitamina D estaba relacionado con el deterioro cognitivo, en un grupo de pacientes con ELA, como marcador de progresión.

Como resultado se obtuvo que la mayoría de los participantes (82%) tenían niveles bajos de vitamina D, observando a su vez, niveles más bajos en pacientes con deterioro cognitivo (44).

En una revisión bibliográfica, se analizaron estudios que mostraron datos acerca del rol de la vitamina D como biomarcador para el diagnóstico de ELA, como factor pronóstico, o sobre el efecto de la vitamina D sobre los resultados clínicos. A pesar de que los pacientes con ELA mostraron menores concentraciones de 25 OH comparados con el rango normal, ningún artículo reportó una diferencia significativa entre concentraciones de 25OH vitamina D en pacientes con ELA y controles (46).

En cuanto al pronóstico, los análisis de los estudios no documentaron una correlación entre el déficit de Vitamina D y la disfunción motora asistida por la escala ALS funcional Rate Score-Revised (ALSFRS-R) (46).

## **Vitamina C**

La Vitamina C es un nutriente que juega un rol esencial en la respuesta a las infecciones y al estrés oxidativo, así como en la producción de colágeno, mielina, neurotransmisores y hormonas peptídicas. Los seres humanos no pueden sintetizar vitamina C y por ello deben de obtenerla a través de la dieta (47).

Debido a su potencial antioxidante y como molécula que participa en la síntesis de componentes esenciales del sistema nervioso central (mielina y neurotransmisores), es que se han realizado ensayos con el fin de estudiar su potencial rol terapéutico en la ELA (47).

En un estudio, se pretendía encontrar una asociación entre la ingesta de vitamina C y carotenoides y el riesgo de padecer ELA. De los resultados, no se encontró asociación entre la suplementación con vitamina C y el riesgo de ELA. Tampoco se observó asociación entre el consumo dietético de vitamina C y el riesgo de padecer ELA (48).

## **Vitamina E**

Es una vitamina con efectos principalmente antioxidantes frente a la peroxidación lipídica, especies reactivas del oxígeno (ERO) y especies reactivas del nitrógeno (ERN). Además de su efecto antioxidante, la misma posee efectos antiinflamatorios. (49)

En el entendimiento de su rol en cuanto al metabolismo oxidativo, es que se ha pretendido estudiar su efecto como tratamiento en la ELA.

En un estudio prospectivo de 5 cohortes, realizado en 2013, se logró demostrar que altos niveles de vitamina E poseen un impacto positivo en el riesgo de padecer ELA (48).

Un ensayo diseñado para determinar si la vitamina E puede ser eficaz como tratamiento en ELA, comparó dos grupos, uno en tratamiento y otro control, utilizando como medida diversas escalas se obtuvo como primer resultado que no existía diferencia significativa entre los dos grupos al final del periodo de estudio (12 meses). Tampoco se mostró diferencia estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia entre pacientes tratados con placebo y aquellos tratados con vitamina E. No se encontraron diferencias significativas en la evolución del score de auto asistencia para calambres, agotamiento, fatiga o fasciculaciones (50).

Por otro lado, se encontró que el tratamiento con vitamina E parece retrasar la progresión entre los estadios A y B de la AHSS, teniendo más pacientes en el estadio A que recibieron tratamiento vitamínico que los del estadio B. En el grupo placebo el 44,5 % progresaron desde el estadio A al B, mientras que en el grupo en tratamiento solo un 32% lo hizo (50).

Se puede concluir que, a pesar de la cantidad sustancial de literatura sobre el potencial científico para el uso de vitaminas antioxidantes en pacientes con ELA, y el uso amplio de este tipo de medicación por los pacientes, a veces incluso por recomendación de su médico, sólo dos estudios lograron demostrar evidencia de que los mismos tuvieron un efecto beneficioso en pacientes con ELA(51) (50). A pesar de esto, se necesitan más ensayos para comprobar si el impacto de este tratamiento vitamínico es estadísticamente significativo. Esto resulta fundamental a la hora de informar a los pacientes la evidencia disponible, con el fin de que puedan elegir tratamientos que están comprobados sus efectos positivos en el curso de la patología, como puede ser la fisioterapia, evitando así gastos innecesarios y falsas expectativas sobre terapias que no han demostrado influir en la ELA. Cabe mencionar que de todas formas la indicación debe ser individualizada, centrándose en la necesidades de cada paciente e incorporando la suplementación en caso que lo amerite.

**Tabla nº 1- Efectos de las vitaminas en la ELA**

<b>Vitaminas</b>	<b>Efectos sobre el desarrollo</b>	<b>Efectos sobre la progresión</b>
Vitamina D	<p>Estudio mendeliano: No se observó asociación causal entre niveles de 25-OH y el riesgo de desarrollar ELA (45)</p> <p>Revisión bibliográfica: No se encontró evidencia estadísticamente significativa (46)</p>	<p>ECA (2023): Se evidenció una asociación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de deterioro cognitivo (44)</p> <p>Revisión bibliográfica: No evidencio datos estadísticamente significativos (46)</p>
Vitamina C	<p>No se observó asociación causal entre niveles de vitamina C y el riesgo de desarrollar ELA (48)</p>	<p>Ningún ensayo considerado estudió este aspecto</p>
Vitamina E	<p>Se observó una asociación entre altos niveles de vitamina E y una disminución del riesgo de padecer ELA (48)</p> <p>No se observó diferencias significativas en el riesgo de padecer ELA y la ingesta de vitamina E (50)</p>	<p>Se observó un retraso en la progresión medido a través de la escala de AHSS; No se evidenciaron otros efectos en la progresión medidos por otros métodos (50)</p>

## 6. CONCLUSIONES

Como hemos analizado, los factores metabólicos y nutricionales desempeñan un papel relevante en el transcurso de la enfermedad. Por los distintos mecanismos ya explicados, los pacientes suelen presentar desnutrición desde etapas precoces. Resulta entonces necesario optimizar el soporte nutricional desde el diagnóstico como medida para retrasar el progreso de la enfermedad.

La dieta es un factor modificable, es por esto que puede ser intervenido desde distintos abordajes. Sin embargo, existen limitaciones para poder ver resultados a largo plazo dados por la rápida progresión de la enfermedad, que impide concretarlos.

Se identificaron factores beneficiosos como el elevado IMC al momento del diagnóstico, hiperlipidemia a predominio de triglicéridos y LDL, así como también la asociación de ELA y DM II.

Resulta fundamental para el tratamiento integral de estos pacientes el ingreso a un equipo multidisciplinario, logrando de esta manera una atención personalizada que se ajuste a los requerimientos de cada uno y a la etapa de su enfermedad.

En nuestro país existe el Centro de Esclerosis Lateral Amiotrófica del Uruguay (CELAU), el cual funciona en el Hospital de Clínicas, en donde se evalúa a los pacientes desde un abordaje integral con la participación de neurólogos, nutricionistas, psicólogos, paliativistas, rehabilitadores, fonoaudiólogos, entre otros profesionales, con el fin de asesorar a los pacientes y sus familias sobre el tratamiento que mejor se adapte a ellos. En este centro además de realizar asistencia, también se investiga sobre la enfermedad.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 13 de julio de 2017;377(2):162-72.
2. Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales. Aten Primaria*. diciembre de 2021;53(10):102158.
3. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. octubre de 2019;32(5):771-6.
4. Vázquez MC, Ketzoián C, Legnani C, Rega I, Sánchez N, Perna A, et al. Incidence and Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Uruguay: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2008;30(2):105-11.
5. Lisboa Catalán A. Soporte nutricional. En: *Guía clínica para el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica* [Internet]. Madrid: Unidad de ELA, Hospital Carlos III; 2022. p. 85-92. Disponible en: <https://adelaweb.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Cinica-Tratamiento-ELA-2022.11.pdf>
6. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. octubre de 2020;27(10):1918-29.
7. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Front Neurosci*. 6 de diciembre de 2019;13:1310.
8. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc*. noviembre de 2018;93(11):1617-28.
9. Tejido C, Pakravan D, Bosch LVD. Potential Therapeutic Role of HDAC Inhibitors in FUS-ALS. *Front Mol Neurosci*. 9 de agosto de 2021;14:686995.
10. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. enero de 2000;1(5):293-9.
11. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, De Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol*. agosto de 2020;131(8):1975-8.
12. Ryan M, Zaldívar Vaillant T, McLaughlin RL, Doherty MA, Rooney J, Heverin M, et al. Comparison of the clinical and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis across Cuban, Uruguayan and Irish clinic-based populations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. junio de 2019;90(6):659-65.
13. Nakamura R, Kurihara M, Ogawa N, Kitamura A, Yamakawa I, Bamba S, et al. Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status in early amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep*. 9 de septiembre de 2021;11(1):17943.
14. Lu CH, Macdonald-Wallis C, Gray E, Pearce N, Petzold A, Norgren N, et al. Neurofilament light

- chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2 de junio de 2015;84(22):2247-57.
15. The ALS Association [Internet]. [citado 2 de agosto de 2023]. FDA-Approved Drugs for Treating ALS. Disponible en: <https://www.als.org/navigating-als/living-with-als/fda-approved-drugs>
  16. Atención integral a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica: un modelo asistencial | Archivos de Bronconeumología [Internet]. [citado 2 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0300289613000562>
  17. Ludolph A, Dupuis L, Kasarskis E, Steyn F, Ngo S, McDermott C. Nutritional and metabolic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. septiembre de 2023;19(9):511-24.
  18. Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. octubre de 2011;30(5):553-9.
  19. Dardiotis E, Siokas V, Sokratous M, Tsouris Z, Aloizou AM, Florou D, et al. Body mass index and survival from amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Neurol Clin Pract*. octubre de 2018;8(5):437-44.
  20. Shijo T, Ikeda R, Suzuki N, Ohta J, Suzuki J, Hirano-Kawamoto A, et al. Videofluoroscopic Dysphagia Scale as an Additional Indicator of Gastrostomy in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dysphagia. *Tohoku J Exp Med*. 24 de marzo de 2023;259(4):293-300.
  21. Ludolph A, Dupuis L, Kasarskis E, Steyn F, Ngo S, McDermott C. Nutritional and metabolic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. septiembre de 2023;19(9):511-24.
  22. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de junio de 2011;82(6):628-34.
  23. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: Implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. mayo de 2014;340(1-2):5-12.
  24. Luchesi KF, Silveira IC. Cuidados paliativos, esclerosis lateral amiotrófica e deglutição: estudo de caso. *CoDAS* [Internet]. 30 de agosto de 2018 [citado 23 de octubre de 2023];30(5). Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2317-17822018000500401&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822018000500401&lng=pt&tlng=pt)
  25. Barone M, Leo AD, De Van Der Schueren MAE. Malnutrition assessment by Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition*. mayo de 2023;109:111997.
  26. López Gómez JJ. Efecto del soporte nutricional sobre la supervivencia en pacientes con esclerosis

- lateral amiotrófica. *Nutr Hosp.* 1 de mayo de 2011;(3):105-11.
27. 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.* diciembre de 2021;68(10):699-707.
  28. Deng Z, Lim J, Wang Q, Purtell K, Wu S, Palomo GM, et al. ALS-FTLD-linked mutations of SQSTM1/p62 disrupt selective autophagy and NFE2L2/NRF2 anti-oxidative stress pathway. *Autophagy.* 3 de mayo de 2020;16(5):917-31.
  29. Ferri A, Coccorello R. What is “Hyper” in the ALS Hypermetabolism? *Mediators Inflamm.* 2017;2017:1-11.
  30. D’Amico E, Grosso G, Nieves JW, Zanghì A, Factor-Litvak P, Mitsumoto H. Metabolic Abnormalities, Dietary Risk Factors and Nutritional Management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients.* 30 de junio de 2021;13(7):2273.
  31. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 25 de marzo de 2008;70(13):1004-9.
  32. Ahmed RM, Highton-Williamson E, Caga J, Thornton N, Ramsey E, Zoing M, et al. Lipid Metabolism and Survival Across the Frontotemporal Dementia-Amyotrophic Lateral Sclerosis Spectrum: Relationships to Eating Behavior and Cognition. *J Alzheimers Dis.* 19 de diciembre de 2017;61(2):773-83.
  33. Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ, et al. Diet and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Epidemiology.* marzo de 2008;19(2):324-37.
  34. Jawaid A, Brown JA, Schulz PE. Diabetes mellitus in amyotrophic lateral sclerosis: Dr Jekyll or Mr Hyde? *Eur J Neurol.* noviembre de 2015;22(11):1419-20.
  35. Jawaid A, Salamone AR, Strutt AM, Murthy SB, Wheaton M, McDowell EJ, et al. ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. *Eur J Neurol.* mayo de 2010;17(5):733-9.
  36. Miyazaki K, Masamoto K, Morimoto N, Kurata T, Mimoto T, Obata T, et al. Early and Progressive Impairment of Spinal Blood Flow—Glucose Metabolism Coupling in Motor Neuron Degeneration of ALS Model Mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* marzo de 2012;32(3):456-67.
  37. Tang BL. Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases. *J Cell Physiol.* noviembre de 2020;235(11):7653-62.
  38. Masood W, Annamaraju P, Khan Suheb MZ, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>*

39. Pape JA, Grose JH. The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. mayo de 2020;176(5):301-15.
40. Caplliure-Llopis J, Peralta-Chamba T, Carrera-Juliá S, Cuerda-Ballester M, Drehmer-Rieger E, López-Rodríguez MM, et al. Therapeutic alternative of the ketogenic Mediterranean diet to improve mitochondrial activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Food Sci Nutr*. enero de 2020;8(1):23-35.
41. Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective interventional study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. diciembre de 2013;14(7-8):533-6.
42. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet*. junio de 2014;383(9934):2065-72.
43. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, et al. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. febrero de 2020;87(2):206-16.
44. De Marchi F, Saraceno M, Sarnelli MF, Virgilio E, Cantello R, Mazzini L. Potential role of vitamin D levels in amyotrophic lateral sclerosis cognitive impairment. *Neurol Sci*. agosto de 2023;44(8):2795-802.
45. Xia K, Wang Y, Zhang L, Tang L, Zhang G, Huang T, et al. Dietary-Derived Essential Nutrients and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 22 de febrero de 2022;14(5):920.
46. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 21 de diciembre de 2022;24(1):87.
47. Bedlack R, Barkhaus P, Carter G, Crayle J, Mcdermott C, Pattee G, et al. ALSUntangled #62: vitamin C. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 3 de julio de 2022;23(5-6):476-9.
48. Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Fondell E, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al. Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies: Carotenoids and ALS. *Ann Neurol*. febrero de 2013;73(2):236-45.
49. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 8 de diciembre de 2020;15:9961-74.
50. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of  $\alpha$ -tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. enero de 2001;2(1):9-18.
51. Orrell RW, Lane RJ, Ross M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis or motor

neuron disease. Cochrane Neuromuscular Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 24 de enero de 2007 [citado 8 de noviembre de 2023];2011(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002829.pub4>

## **8.AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer a Ernesto, Laura, y Ana, nuestros tutores, por la dedicación, paciencia y compromiso al guiar nuestro trabajo. Sin dudas no solo nos ayudaron en el desarrollo de la monografía, sino que también aportaron a nuestro desarrollo profesional.

Nos gustaría destacar la participación de Natalia, quien se incorporó voluntariamente en el transcurso de la elaboración de este trabajo, brindándonos aportes fundamentales sobre la nutrición en este tipo de población, desde su experiencia y formación.

Por último, nos gustaría hacer una especial mención a todos los pacientes que están transitando esta enfermedad y a sus familias, por ser nuestra motivación en esta búsqueda. A aquellos que hemos podido conocer en estos meses y a los que no, pero que con sus historias y experiencias nos ayudaron a encaminar nuestra búsqueda e interiorizarnos en los diferentes aspectos que esta triste enfermedad altera.

*“En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido”*

Carl Sagan