

LA NUTRICIÓN EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

RESUMENES DE LAS PONENCIAS PRESENTADAS EN UN CURSO NACIONAL CELEBRADO EN OCASIÓN DEL V CONGRESO NACIONAL DE NUTRICION CLINICA Y METABOLISMO. INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA. LA HABANA. NOVIEMBRE 9, 2009.

PROLOGO

Como parte de las actividades previas al V Congreso Nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo, recién celebrado en el pasado mes de Noviembre del 2009, se efectuó el Curso precongreso “La Nutrición en las enfermedades neurológicas”, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana. Este curso fue coordinado por la Dra. Ligia Marcos Plasencia, destacada pediatra y nutricionista nuestra. Por la importancia de los temas tratados, y la atención recibida por los asistentes, se edita este suplemento de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición con las memorias de las ponencias presentadas en esta reunión.

Las enfermedades neurológicas comprenden un grupo heterogéneo y disímil de entidades que pueden afectar desde la función cortical superior hasta la neuroconducción y la contracción muscular. La repercusión de las enfermedades neurológicas es devastadora, y altera profundamente el rendimiento intelectual, el validismo y la autonomía del afectado, con un pronóstico reservado en la inmensa mayoría de las veces.

Muchas de estas enfermedades neurológicas tienen su origen en errores puntuales de la intrincada pero altamente organizada maquinaria metabólica del ser humano. La FCN Fenilcetonuria pudiera ser el ejemplo más paradigmático de este grupo de entidades. La deficiencia de la actividad de una enzima produce trastornos incalculables en todos los órdenes de la actividad neurológica.¹ Lo dramático de la FCN es que todos estos trastornos se pueden evitar mediante el diagnóstico temprano, el tratamiento dietético exacto, y el seguimiento continuo. Otras entidades resultan de la acumulación en cantidades tóxicas de sustancias que, en circunstancias normales, constituirían nutrientes esenciales para el organismo, como el Síndrome de Hallervorden–Spatz, causado por la acumulación de hierro en estructuras clave del parénquima cerebral, como el *globus pallidus*.²

Las distrofias musculares, si bien son el resultado de mutaciones genéticas que afectan la síntesis de proteínas estructurales determinantes de la arquitectura muscular, se incluyen también en este suplemento, debido a que constituyen un importante diagnóstico diferencial de otras enfermedades neurodegenerativas que pueden simular el cuadro clínico en el debut.³

Finalmente, otras enfermedades neurológicas se deberían a la disminución (e incluso la desaparición) de neurotransmisores vitales en la conducción sináptica del mensaje nervioso. Aquí se debe destacar la enfermedad de Parkinson, donde el déficit de DOPA-amina causa exacerbación de los movimientos musculares involuntarios, pérdida de la capacidad de realización de movimientos finos y coordinados, temblor en el reposo, y también trastornos de la esfera afectiva.⁴

No caben dudas de que todas estas entidades conllevan un importante componente metabólico y nutricional, por cuanto la desnutrición suele presentarse en las etapas tempranas de la evolución de la enfermedad, y determinar de forma significativa el curso de la misma. Asimismo, el sostén del estado de salud del enfermo mediante el aporte tanto de alimentos como nutrientes debe cumplir objetivos particulares: evitar el agravamiento y progresión de la enfermedad mediante el retiro de la dieta del nutriente considerado como tóxico y/o asegurar el ingreso de otros que puedan servir para paliar la gravedad de los síntomas presentes; garantizar la satisfacción de las necesidades diarias de energía y nutrientes; sostener la neurorrehabilitación; y en última instancia, proveer calidad extendida de vida.⁵

Luego, este Suplemento no podía ser más oportuno, habida cuenta que en pocos lugares se discuten las interioridades y retos de la intervención alimentaria, nutricional y metabólica en las enfermedades neurológicas. Acompañando los resúmenes de las ponencias del Curso, se adjuntan sendos anexos con pautas detalladas para la actuación en 2 entidades seleccionadas. Espero entonces que lo puesto a disposición de ustedes en este material les sea de utilidad en su desempeño local.



Dr. Sergio Santana Porbén.
Editor-Ejecutivo.
RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. Octava Edición. McGraw-Hill Book Company. New York: 2000.
2. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J. Síndrome de Hallervorden-Spatz en la infancia. Presentación de dos casos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2008;18:127-33.
3. Montejo P, Zaldívar T, Acevedo AM, Guerra R. Diagnóstico prenatal y de portadores en familia con distrofia muscular de Duchenne. Introducción de nuevos marcadores. Rev Neurol 2001;33:1094-5.
4. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13:187-96.
5. Marcos Plasencia L. Manual de Soporte Alimentario Nutricional y Metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba. La Habana: 2006. ISBN 259-212-205-9. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_soportealimentarionutricional_metabolico_fenilcetonurica/indice_p.htm.

INTRODUCCION

“Somos lo que comemos”. Este viejo aforismo revela cuán entrelazadas están la alimentación y la nutrición con los diferentes dominios de la actividad psíquica humana. El cerebro, como sustrato orgánico de la psique y el intelecto, los afectos y las emociones, constituye el eslabón superior de la evolución de la materia viva altamente organizada. Con apenas 1,500 gramos de peso, el cerebro consume la tercera parte de la energía que se ingresa diariamente con la dieta, lo que refleja fielmente la enorme complejidad de los procesos neuronales y psíquicos que se originan sobre él.

La adecuada alimentación de la embarazada garantiza el neurodesarrollo fetal. Asimismo, la correcta alimentación del niño durante los primeros años de vida extrauterina asegura, junto con otros factores como la estimulación cultural e intelectual, la expresión de las potencialidades de la función cortical.

La deprivación energético-nutricional afecta significativamente la actividad psíquica en los diferentes dominios: cognoscitivo, conativo y afectivo. El sujeto desnutrido se muestra bradisíquico, esto es, con un enlentecimiento de los procesos de interpretación de la realidad y formación de juicios de valores, que es lo que constituye el pensamiento; y bradilálico, es decir, con un lenguaje lento y escandido. En el desnutrido (más si es un niño) también se observan apatía, desinterés, fatiga, depresión, e incluso cuadros demenciales, entre otros signos de importantes fallas de la actividad psíquica resultantes de la deprivación nutricional cerebral. La repleción nutricional va seguida inmediatamente de recuperación de las funciones neurosíquicas, reforzando una vez más el estrecho vínculo entre el cerebro y los nutrientes.

La nutrición cerebral tiene otra arista. Debido a errores íntimos y puntuales de la intrincada maquinaria metabólica del organismo, nutrientes que en otras circunstancias serían necesarios para la homeostasis de la economía, como el hierro y el cobre, se acumulan en regiones sensibles del cerebro como el *globus pallidus* y los ganglios basales, causando daños progresivos e irreversibles. Si bien la restricción dietética podría aminorar el daño existente, y preservar las funciones encefálicas, lo cierto es que la enfermedad termina destruyendo la arquitectura cerebral, y con ello, la vida del paciente. La lesión primaria del miocito altera profundamente, no solo la contracción muscular, y las funciones corporales posibles gracias a esta propiedad del músculo, sino también el metabolismo de esta célula altamente especializada. La degeneración de los ganglios basales, y la reducción de las concentraciones locales de DOPA-amina, como ocurre en la enfermedad de Parkinson, alteran significativamente la autonomía y el validismo de la persona afectada, y con ello, la capacidad de sostener por sí mismo el estado nutricional mediante el aparente simple acto de llevarse los alimentos a la boca, y deglutirlos. Todas estas afecciones descritas, así como otras también englobadas dentro de las denominadas “enfermedades neurológicas”, conllevan un importante componente nutricional que no puede ser pasado por alto.

Es por todo lo anterior que la intervención alimentaria, nutricional y metabólica en las enfermedades neurológicas se constituye en todo un reto para el nutricionista actuante, y, sin temor a exagerar, en una de las últimas fronteras a explorar en las ciencias de la Alimentación y la Nutrición. Y no se trata solamente de sostener el proceso de plasticidad neuronal que sigue al daño causado por la enfermedad cerebrovascular complicada. En cada enfermedad con un daño neurológico establecido, se deben adoptar medidas de intervención tan personalizadas como sea posible, para ofrecerle al paciente sensación de confort, alivio sintomático, y lo que es más importante, calidad de vida compatible con la progresión de la enfermedad.

En el 2006 se estableció un GAN Grupo de Apoyo Nutricional en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana, una institución verticalizada en el diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades neurológicas. Sin embargo, hasta el momento fundacional, no se había podido articular un programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica para el abordaje integral de la atención dietoterapéutica del enfermo con daño neurológico, la solución de problemas originados de la imposibilidad de sostener autónomamente el estado nutricional, y el apoyo nutricional en situaciones de estrés metabólico. En los años transcurridos se ha acumulado una experiencia invaluable en el tratamiento alimentario, nutricional y metabólico de los enfermos con daño neurológico que se han atendido en el centro.

En este particular momento de la evolución del paradigma del GAN se percibió que era necesario organizar un Curso de alcance nacional que reuniera a los interesados con expertos en perfiles seleccionados de la atención neurológica, neuropsíquica y neuromuscular, a fin de mostrar la experiencia reunida, por un lado, y convenir pautas de actuación en las enfermedades escogidas. El Curso se hizo coincidir con la celebración del V Congreso Nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo, auspiciado por la SCNCM Sociedad Cubana de Nutrición Clínica y Metabolismo, el pasado mes de Noviembre del 2009. El programa del Curso incluyó temas básicos de metabolismo cerebral y muscular, como la utilización de la energía, los aminoácidos y el hierro; el tratamiento de los trastornos de la deglución (que se presentan con bastante frecuencia en el enfermo con daño neurológico); el estado de las distrofias musculares en Cuba; y la manipulación alimentaria en la paliación de la epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico, como expresión del paradigma de la “Dieta cetogénica”; así como sendos protocolos de intervención en la enfermedad neurodegenerativa por acúmulo de hierro cerebral (también conocida como Síndrome de Hallervorden-Spatz) y la enfermedad de Parkinson, respectivamente.

La aparición de los materiales expuestos en el Curso celebrado como un suplemento de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición colma las aspiraciones de los organizadores de la actividad. Es el deseo de todos que el estudio de estos textos sirva tanto para la educación continuada del nutricionista, como para el mejor tratamiento de los enfermos. Si ello se alcanza, entonces se habrá cumplido nuestra misión.

Dra. Ligia Marcos Plasencia.
Editora-Invitada.
Jefa, Grupo de Apoyo Nutricional.
Instituto de Neurología y Neurocirugía.
La Habana.

Curso nacional “La Nutrición en las enfermedades neurológicas”. V Congreso Nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo.

Sede: Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Fecha: La Habana. Noviembre 9, 2009.

Programa de Actividades:

1. Disfagia en el paciente neurológico. Papel de la Enfermera. Ponente: Lic. Maribel Caballero Riverí.
2. Metabolismo de las proteínas. Ponente: Lic. Yunis Pérez.
3. Errores congénitos del metabolismo. Principios generales del tratamiento. Ponente: Dra. Ligia María Marcos Plasencia.
4. Cálculo de patrones de dieta para trastornos en el metabolismo de los aminoácidos. Ponente: Lic. Martha Beatriz Pérez Santana.
5. Metabolismo del hierro. Ponente: Lic. Yunis Pérez.
6. Enfermedades neurológicas con trastornos en el metabolismo del hierro. Soporte nutricional. Ponente: Dra. Ligia María Marcos Plasencia.
7. Metabolismo de la fibra muscular estriada. Ponente: Lic. Yunis Pérez.
8. Distrofias musculares. Ponente: Dra. Tatiana Zaldívar Vaillant.
9. Soporte nutricional en las distrofias musculares. Dra. Ligia María Marcos Plasencia.
10. La dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia. Lic. Chais Esvety Calañas.

Anexo 1. Propuesta de protocolo terapéutico para la enfermedad neurodegenerativa por acúmulo de hierro cerebral. Autores: Dra. Ligia María Marcos Plasencia, Dr. Carlos Maragoto, Dra. Laritza Martínez Rey, Dra. Raquel Fernández, Lic. Yolanda Aguilera, Dr. Nicolás Garófalo.

Anexo 2. Propuesta de protocolo de intervención sobre la Alimentación-Nutrición para la atención integral al paciente con Enfermedad de Parkinson. Autores: Dra. Ligia María Marcos Plasencia, Dr. Arnoldo Padrón Sánchez.

Tema: Disfagia en el paciente neurológico. Papel de la enfermera.

Ponente: Maribel Caballero Riverí.

Afiliación: Licenciada en Enfermería. Máster en Nutrición en Salud Pública. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: mcriveri@infomed.sld.cu

La disfagia es una complicación común de las enfermedades neurológicas y cerebrovasculares. La imposibilidad del enfermo de alimentarse por vía oral debido a dificultades en la deglución de los alimentos se constituye en un importante factor de riesgo de desnutrición. La enfermera debe entrenarse en el reconocimiento temprano, y la corrección oportuna, de la disfagia en el paciente afectado de enfermedades neurológicas, cerebrovasculares y otras afecciones que cursen con disfagia. Las acciones de enfermería relacionadas con la paliación de la disfagia deben estar documentadas en el correspondiente Manual de procedimientos de la institución de desempeño. El cuidador del enfermo debe ser entrenado en las técnicas culinarias necesarias para asegurar la mejor deglución de los alimentos. Se deben prever ejercicios para la rehabilitación de la deglución. La colocación de accesos enterales temporales o permanentes debe ser una opción en aquellos enfermos en los que se compruebe un fracaso de la rehabilitación de la disfagia. En tales casos, el cuidador del enfermo debe ser entrenado en los cuidados del acceso, a fin de asegurar su patencia prolongada. Se debe hacer notar que la Nutrición enteral no constituye en sí misma una intervención que pueda modificar el curso de la enfermedad neurológica, pero si se implementa oportunamente, puede garantizar una mejor evolución del enfermo, y la conservación y/o recuperación de un estado nutricional adecuado. En las fases terminales de estas enfermedades se debe asegurar el derecho irrenunciable de proveer al paciente con agua y alimentos, sin faltar a los principios bioéticos, y siendo conservador en los momentos donde deban aplicarse los cuidados paliativos al enfermo.

Tema: Metabolismo de las proteínas.

Ponente: Lic. Yunis Pérez.

Afiliación: Licenciada en Nutrición. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: yunispb@infomed.sld.cu

Las proteínas constituyen parte importante de la dieta regular del ser humano. La calidad biológica de las proteínas alimenticias se mide por la composición de los aminoácidos esenciales que deben tener una presencia obligada en la alimentación cotidiana. Las proteínas alimenticias son digeridas parcialmente en el estómago, pero completamente hasta los aminoácidos componentes en la luz yeyunal. Una vez absorbidas, los aminoácidos se concentran en el pool corporal de nitrógeno para satisfacer diferentes necesidades de síntesis de estructuras y proteínas. En su recambio, las proteínas se degradan en sus aminoácidos constituyentes, el esqueleto carbonado del aminoácido se separa para ser utilizado como combustible celular, y el amonio convertido en urea para la excreción renal. La deficiencia de aminoácidos esenciales compromete el crecimiento y desarrollo del ser humano, y puede ser causa de enfermedades carenciales. Sin embargo, el organismo puede que no sea capaz de aprovechar los aminoácidos absorbidos, e incluso éstos tornarse lesivos para la homeostasis, como sería el caso de la fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos. El nutricionista debe tener un conocimiento fluido de las rutas de utilización de los aminoácidos componentes de

las proteínas alimenticias, a fin de intervenir eficazmente en las enfermedades neurológicas causadas por estos errores.

Tema: Errores congénitos del metabolismo. Principios generales del tratamiento.

Ponente: Dra. Ligia María Marcos Plasencia.

Afiliación: Médico, Especialista de Segundo Grado en Pediatría y Nutrición. Máster en Nutrición en Salud Pública. Jefe, Grupo de Apoyo Nutricional. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: ligiamarcos@infomed.sld.cu

Los ECM Errores congénitos del metabolismo constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la imposibilidad del organismo de utilizar correctamente algunos de los nutrientes contenidos en los alimentos que componen la dieta regular del ser humano. La acumulación de estos nutrientes en cantidades tóxicas desencadena una serie de eventos que resultan en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La intervención alimentaria y nutricional debe ser la primera acción en el paciente diagnosticado con un ECM, ya sea en sus modalidades como tratamiento estabilizador a corto plazo, o específico de la entidad a mediano y largo plazo, según el debut de la misma (aguda/tardía/insidiosa). Se espera que una prescripción dietética correcta retire/excluya de la dieta regular aquellos nutrientes considerados como tóxicos, y con ello, disminuya el riesgo de presentación de las complicaciones de la enfermedad. La prescripción dietética puede acompañarse de productos enterales especialmente formulados para sostener las necesidades del crecimiento y desarrollo del enfermo. La atención integral del paciente con ECM obliga a una actuación intersectorial en aras de garantizar la realización de las potencialidades intelectuales del enfermo, o en caso de que no fuera posible, la mejor rehabilitación posible.

Tema: Cálculo de patrones de dieta para trastornos en el metabolismo de los aminoácidos.

Ponente: Lic. Martha Beatriz Pérez Santana.

Afiliación: Licenciada en Nutrición. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: marthabeatriz@inn.sld.cu

En las enfermedades causadas por trastornos en el metabolismo y utilización de los aminoácidos de origen dietético, se hace necesaria una prescripción dietética que combine 2 objetivos: retirar el aminoácido considerado como tóxico, y asegurar el correcto aporte de los restantes aminoácidos tenidos como esenciales para que no se afecte el crecimiento y desarrollo del enfermo. La conducción del ejercicio de la prescripción dietética se beneficiaría de la existencia de patrones dietéticos confeccionados con cantidades validadas previamente de energía y nitrógeno alimentarios, así como de los aminoácidos a aportar/restringir según la afección. En esta exposición se presenta el diseño, modo de operación y resultados de la aplicación de PHENIL-RAP[®]: un programa informático desarrollado sobre una hoja electrónica de cálculo EXCEL[®] para OFFICE[®] de WINDOWS[®] que permite el cálculo de los ingresos dietéticos de los enfermos aquejados de Fenilcetonuria, y el ajuste de los regímenes alimentarios que se han de prescribir en tales pacientes. Se presentan otros programas con el mismo principio para otras variedades de los ECM.

Tema: Metabolismo del hierro.

Ponente: Lic. Yunis Pérez.

Afiliación: Licenciada en Nutrición. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: yunispb@infomed.sld.cu

El hierro ejerce importantes funciones biológicas. Este mineral es necesario en la cadena de transporte electrónico involucrada en la síntesis de la energía celular, el transporte de oxígeno a los tejidos de la periferia, y el neurodesarrollo. El hierro es un mineral esencial en la síntesis de proteínas especializadas como la Hemoglobina, la Mioglobina, y citocromos. Una dieta balanceada debe asegurar las cantidades del mineral que satisfagan las necesidades biosintéticas del organismo. El hierro dietético se presenta en 2 formas: hemínico y no hemínico. La absorción del hierro no hemínico mejora del consumo concurrente de vitamina C. La absorción del hierro dietético demanda de la integridad de la mucosa gástrica. . Se debe aclarar que el organismo absorbe solo el 10% del hierro dietético. Una vez absorbido, el hierro se deposita unido a la Ferritina, se distribuye a los tejidos consumidores, o circula unido a la Transferrina. En condiciones normales, las pérdidas de hierro son mínimas, y se estiman en menos de 1 mg en 24 horas. El hierro se excreta en la orina, las heces y la bilis. Las pérdidas de hierro debido a los sangrados menstruales se constituyen en un factor de riesgo permanente de anemia en la mujer en edad reproductiva. La deficiencia de hierro resulta en un cuadro de anemia ferripriva, donde la fatiga y el cansancio son síntomas predominantes. Particularmente en la infancia, la deficiencia de hierro afecta la capacidad de aprendizaje del escolar por el déficit de atención y la somnolencia, los síntomas más señalados de este cuadro carencial en esta edad. La corrección de los cuadros deficitarios de hierro implica una correcta prescripción dietética que asegure los ingresos diarios necesarios de hierro (~ 10 mg), unido a la suplementación con sales del mineral. El metabolismo del hierro puede mostrar también situaciones extremas en el polo opuesto a los cuadros deficitarios, con deposición de cantidades excesivas del mineral en células y tejidos especificados, como el encéfalo. En la neurodegeneración por acúmulo cerebral de hierro (que en inglés se identifican por el acrónimo *NBIAS*, y de las cuales el Síndrome de Hallervorden-Spatz es la forma clásica de presentación de las mismas), los trastornos del metabolismo constituyen parte importante de la etiopatogenia de la enfermedad. De igual forma, desórdenes aún no aclarados del metabolismo del hierro se invocan en relación con la enfermedad de Parkinson y el mal de Alzheimer.

Tema: Enfermedades neurológicas con trastornos en el metabolismo del hierro. Intervención nutricional.

Ponente: Dra. Ligia María Marcos Plasencia.

Afiliación: Médico, Especialista de Segundo Grado en Pediatría y Nutrición. Máster en Nutrición en Salud Pública. Jefe, Grupo de Apoyo Nutricional. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: ligiamarcos@infomed.sld.cu

Se han descrito afecciones causadas por acumulación tóxica del hierro. El SHS Síndrome de Hallervorden-Spatz se distingue por la deposición de hierro en el *globus pallidus*, afectando con ello la motilidad voluntaria del paciente. Se han descrito 2 formas clínicas diferentes del SHS. La forma típica de la SHS se caracteriza por el debut temprano, la intensidad y la progresión de los

síntomas, y el deterioro que producen en el estado de salud del enfermo. El enfermo suele fallecer entre la segunda y la tercera década de la vida. En la forma atípica de la enfermedad el debut no es tan precoz, los síntomas son menos intensos, y el deterioro es menos intenso y progresivo. No existe tratamiento curativo definido hasta la fecha, y en su lugar, se habla mayormente de tratamiento de sostén mediante apoyo alimentario, nutricional y metabólico adecuado, donde se aporten alimentos y suplementos con alto valor antioxidante que contribuyan a incrementar la capacidad antioxidante total del organismo, unido al control de la ingestión de hierro. En los últimos años se recogen evidencias sobre el uso de quelantes de hierro en esta enfermedad que nunca habían sido usados para tal efecto, pero aún no existen conclusiones finales de tales ensayos. El Anexo 1 de este suplemento recoge un protocolo terapéutico para el tratamiento compasivo con sales quelantes de hierro en un paciente afectado por la enfermedad. Los interesados pueden obtener detalles adicionales de la autora principal del protocolo.

Tema: Metabolismo de la fibra muscular estriada.

Ponente: Yunis Pérez.

Afiliación: Licenciada en Nutrición. Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Correo electrónico: yunispb@infomed.sld.cu

La fibra muscular estriada se distribuye entre el músculo esquelético, el diafragma y el corazón. El músculo esquelético representa cerca del 30% del peso corporal del individuo. El 75% del músculo esquelético se encuentra en las extremidades. El músculo esquelético estriado permite la realización de movimientos voluntarios coordinados estructurados, determinantes en la autonomía del ser humano. Por su parte, mientras que el peso conjunto del corazón y el diafragma no rebasan el kilogramo, la actividad contráctil continua de estos órganos permite la perfusión mística y la entrega de oxígeno a la periferia. El músculo estriado está formado esencialmente por proteínas especializadas en la contracción muscular, como la actina y la miosina. Hay que recordar que el agua constituye el 75% del músculo estriado. El músculo esquelético estriado es el órgano insulino-dependiente más grande de la economía, y consume activamente glucosa a los fines de la reposición de los depósitos de glucógeno, y la realización de trabajo mecánico. El corazón y el diafragma son también ávidos consumidores de glucosa para el sostén de la contracción muscular. El músculo estriado también puede utilizar con fines energéticos otros metabolitos como los ácidos grasos, los cuerpos cetónicos y los aminoácidos de cadena ramificada. La actividad gluconeogénica del músculo estriado es nula, y por lo tanto, este tejido necesita de un aporte continuo de glucosa. El músculo esquelético es el principal reservorio de aminoácidos glucogénicos como la alanina y la glutamina. Las distrofias musculares, que afectan primariamente el músculo esquelético, pero también el diafragma, pueden alterar profundamente el metabolismo energético de la fibra muscular estriada. El conocimiento de las interioridades del metabolismo de la fibra muscular estriada puede ser determinante en el tratamiento de las distrofias musculares.

Tema: Heterogeneidad genética de las distrofias musculares

Ponente: Dra. MsC. Tatiana Zaldívar Vaillant.

Afiliación: Departamento de Genética. Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Correo electrónico: tzv@infomed.sld.cu

INTRODUCCION

Las enfermedades de causa genética del músculo estriado constituyen un grupo de gran heterogeneidad clínica y molecular. Esta variabilidad hace que su diagnóstico sea difícil en muchas oportunidades, y exige gran experiencia de los clínicos que se enfrentan a su estudio. La gran variabilidad etiológica desde el punto de vista molecular ha aumentado aun más las dificultades en el diagnóstico de las distrofias musculares. Lo antes expuesto ha llevado al desarrollo de grupos multidisciplinarios en la atención y estudio de estas enfermedades. Esta revisión pretende estimular al lector en la búsqueda del diagnóstico molecular de las enfermedades que aquí se describen, así como de otros trastornos neuromusculares de origen genético.

Tabla 1. Algunas distrofias musculares y su ubicación en el genoma.

Enfermedad	Herencia	Proteína	Locus
Distrofia Muscular de Duchenne	RLX	Distrofina	Xp21
Distrofia Muscular de Becker	RLX	Distrofina	Xp21
Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss	RLX	Emerina	Xq28
LGMD* 1 ^a	AD	Miotilin	5q31
LGMD* 1B	AD	Laminina A/C	1q21.1
LGMD* 1C	AD	Caveolina 3	3p25
LGMD 2 ^a	AR	Calpaína 3	15q15.1-q21.1
LGMD 2B	AR	Gen DYSF	2p13.3-p13.1
LGMD 2C	AR	γ -Sarcoglicano	13q12
LGMD 2D	AR	α -Sarcoglicano	17q12-q21.33
LGMD 2E	AR	β -Sarcoglicano	4q12
LGMD 2F	AR	δ -Sarcoglicano	5q33
LGMD 2G	AR	Teletonin	17q12
LGMD 2H	AR	TRIM 32	9q31-q34
LGMD 2I	AR	Relacionada con Fukutin	19q13.3
LGMD 2J	AR	Titin	2q24.3
LGMD 2K	AR	O-Manosyl transferasa 1	9q34.1
LGMD 2L	AR	Fukutin	9q31
LGMD 2M	AR	O.manosa beta -1,2 N acetilglucasaminil- transferasa	1p34-p33
LGMD 2N	AR	O-manosiltransferasa 2	14q24

Leyenda:

* LGMD: Distrofia muscular de las cinturas de los miembros.

AD: Autosómico dominante. AR: Autosómico recesivo.

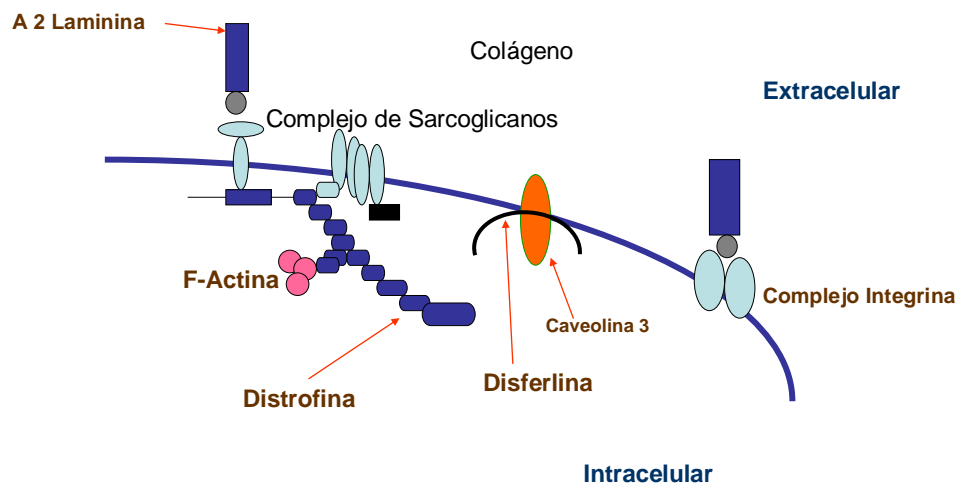
RLX: Recesivo ligado al cromosoma X.

Las Distrofias musculares

De todas las enfermedades de causa genética del músculo, la Distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la de mayor frecuencia. Se ha reportado una incidencia de 1 entre 3600 a 6000 varones nacidos vivos.¹ Se dice que esta frecuencia se cumple de forma estable para todas las poblaciones. En la Tabla 1 se enumeran algunas de las distrofias musculares más relevantes. Es interesante observar que la DMD y la Distrofia muscular de Becker (DMB) constituyen un ejemplo de heterogeneidad alélica, esto es, ambas formas clínicas responden a mutaciones de un mismo gen. En la DMD no está presente la proteína Distrofina, mientras que en la DMB la proteína se sintetiza, pero su funcionamiento es deficiente.

A partir del descubrimiento del gen de la DMD y de su producto, la proteína subsarcolemal distrofina, en los últimos veinte años se ha sucedido un verdadero torrente de descubrimientos relacionados con la estructura y función del sarcolema, una membrana vital para la integridad y la supervivencia de la fibra muscular: el complejo de glicoproteínas asociadas a la distrofina (también conocidas en inglés como DAP *Dystrophin associated proteins*); las proteínas de la matriz extracelular, entre las que destacan la α -2-laminina (merosina) y el colágeno VI; diversas proteínas sarcolemales y subsarcolemales como la disferlina, la calpaína, y la caveolina; y proteínas de la membrana nuclear (emerina y lamina A/C), cuyos déficit han demostrado producir diferentes formas de distrofias musculares.² La Figura 1 muestra un diagrama detallado de la ubicación de tales proteínas.

Figura 1. Distribución de algunas de las proteínas cuyos genes muestran mutaciones en las Distrofias musculares.



Complejo Distrofina-Glicoproteínas de la membrana celular del Músculo.

Las distrofias musculares se agrupan clínicamente en las distrofinopatías (DMD y DMB), la distrofia facioescapulohumeral (DFEH), las distrofias de cinturas de miembros (en inglés LGMD *Limb Girdle Muscular Dystrophy*), la distrofia de Emery-Dreifuss (DMED), las

distrofias musculares congénitas (DMC), la distrofia distal, y la distrofia oculofaríngea, éstas dos últimas de exclusiva presentación en la edad adulta.²

La heterogeneidad genética es un término que se aplica tanto a mutaciones en genes localizados en diferentes cromosomas que producen expresión similar en el fenotipo (heterogeneidad no alélica o de locus); como mutaciones que afectan diferentes sitios del mismo gen (heterogeneidad alélica). Esta categoría complica extraordinariamente el estudio etiológico de diversas enfermedades de origen genético y constituye una amplia y fundamental fuente de diversidad genética del desarrollo.³

Ya en los primeros párrafos se hizo referencia a la heterogeneidad en el gen de la Distrofina. Otro ejemplo lo constituye la distrofia muscular de Emery-Dreifuss. La DMD tipo 1 se debe a la mutación del gen que codifica para la proteína emerina, que juega un rol importante en la membrana nuclear. Se han descrito otras formas moleculares para esta distrofia: la Distrofia muscular de Emery-Dreifuss tipo 2 de herencia autosómica dominante, causada por la mutación del gen laminina A/C; y la DMD tipo 3, que se le ha descrito una herencia autosómica recesiva y cursa sin anomalías cardiovasculares. Se han descrito otras tres variantes ubicadas en loci diferentes. Los interesados pueden acudir al sitio OMIM *Online Mendelian Inheritance in Man* especializado en estas enfermedades: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/310300>. Esta gran variabilidad en la causa molecular de las distrofias musculares es lo que dificulta y encarece el diagnóstico de estas enfermedades.

Otro capítulo dentro de las distrofias musculares lo constituyen las llamadas distrofias musculares de las cinturas de los miembros. Estas representan un gran reto cuando se trata de diferenciarlas clínicamente. De acuerdo con la Tabla 1, se han descrito variadas causas y ubicaciones génicas para estas distrofias. Esta gran variabilidad molecular exige un mayor rigor en el examen físico e interrogatorio de los enfermos, haciendo énfasis en la historia familiar, sin olvidar nunca preguntar la presencia o no de matrimonios consanguíneos. Merecen una mención especial en este grupo las sarcoglicanopatías (la LGMD 2C-F de la Tabla 1). Antes de la descripción molecular, a estas miopatías se les denominaba “*Distrofias musculares autonómicas recesivas severas de la infancia*”, y se referían a características clínicas muy similares a la DMD. De ahí que igual se les denomina aún hoy “*Duchenne-like*”. Algo que las diferencia de la DMD es que nunca presentan afectación del intelecto.⁴

La experiencia en Cuba.

Desde el año 1996 se lleva un registro en el Laboratorio de Genética del Instituto de Neurología y Neurocirugía (La Habana, Cuba) de las familias con al menos un enfermo con Distrofia Muscular de Duchenne. Hasta el presente se han registrado 267 familias, y de ellas se ha confirmado la sospecha diagnóstica en el 60%. Se han publicado los resultados parciales de estos diagnósticos.⁵⁻⁸

CONCLUSIONES

Las distrofias musculares constituyen un ejemplo de la heterogeneidad clínica y molecular de las enfermedades, lo que hace que su diagnóstico y tratamiento se convierta en un verdadero reto para los profesionales relacionados con el tema. Las Distrofinopatías y las Distrofias musculares de las cinturas de los miembros son grandes capítulos de estas entidades. En el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana, Cuba, existe una experiencia

acumulada de más de 20 años en estos diagnósticos, atendiendo de forma multidisciplinaria a los enfermos, y asesorando a los familiares y cuidadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bushby K, Finkel D, Birnkrant L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
2. Torricelli R. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol* 2004;39:860-71.
3. Lantigua CA. Trasmisión de simples mutaciones. En: *Introducción a la Genética Médica*. Editorial ECIMED. La Habana: 2006. Capítulo 9. pp 101-117.
4. Guglieri M, Bushby K. How to go about diagnosing and managing the Limb Girdle muscular dystrophies. *Neurology India* 2008;56:271-80.
5. Rodríguez M, Ferreira C, Gayol LA et al. Diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne mediante análisis del ácido desoxinucleotico y su aplicación en la prevención. *Rev Cubana Pediatr* 1996;68(1).
6. Rodríguez M, Ferreira C, Gayol LA, Santiago L. Caracterización de deleciones en el gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne: su frecuencia en pacientes cubanos. *Rev Cubana Med* 1996;35(2).
7. Montejo P, Zaldívar T, Acevedo AM, Guerra R. Diagnóstico prenatal y de portadores en familia con distrofia muscular de Duchenne. Introducción de nuevos marcadores. *Rev Neurol* 2001;33:1094-5.
8. Perera H, Zaldívar T, Viñas C et al. Diagnóstico prenatal de la distrofia muscular de Duchenne. Presentación de una familia. *Medisur* 2007;5:112-4.

Sitios Web de interés:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/310300>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/syaltbrain.html>

Tema: Soporte nutricional en las distrofias musculares.

Ponente: Dra. Ligia María Marcos Plasencia.

Afiliación: Jefe, Grupo de Apoyo Nutricional. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana.

Correo electrónico: ligiamarcos@infomed.sld.cu

Las distrofias musculares constituyen un grupo heterogéneo de trastornos musculares de curso progresivo, y de causa hereditaria. Las entidades agrupadas bajo este nombre resultan en una reducción significativa del número de miofibrillas, y con ello, la pérdida de la capacidad del individuo de sostener el estado nutricional mediante el uso de la vía oral y una alimentación adecuada. Las acciones en las disciplinas de la Alimentación y la Nutrición, por lo tanto, deben ir marcando el momento evolutivo de la distrofia. Se evitará que el enfermo caiga en insuficiencia energética, lo que puede acelerar la pérdida de miofibrillas. Paralelamente, se debe garantizar una alta calidad antioxidante de la dieta prescrita que contribuya a contrarrestar el daño que puedan sufrir las moléculas de lípidos y proteínas debido al implícito incremento del estrés oxidativo, tanto por la disminución de la capacidad antioxidante del biosistema, como por la aparición cada vez mayor de especies reactivas. Sobre el cuadro clínico, y la evolución de la enfermedad, se sobreañade la disfagia, que puede ser un síntoma a lidiar en estos pacientes. Tarde o temprano, la pérdida de la autonomía determina la necesidad de la instalación de accesos enterales con fines de apoyo alimentario y nutricional. La discusión de la colocación de un acceso enteral en un enfermo de una distrofia muscular que aqueje trastornos de la deglución no puede hacerse desligada de las cuestiones éticas que ello entraña, y el respeto a la libre determinación del paciente y sus familiares. Sin embargo, llegado el momento, la administración de alimentos modificados en consistencia y textura a través de un acceso enteral permanente se convierte en una opción de intervención imposible de soslayar. Se debe hacer notar que no se justifica el uso de nutrientes enterales para la restauración del número de miofibrillas, como tampoco del volumen de las mismas. Se debe evitar en lo posible el empleo de técnicas de Nutrición parenteral debido a los riesgos que conlleva, y el beneficio mínimo que reportan.

Tema: La dieta cetogénica en el tratamiento de las epilepsias.

Ponente: Chais Esvety Calañas.

Afiliación: Licenciado en Ciencias de los Alimentos. Universidad de La Habana.

INTRODUCCION

La prescripción dietoterapéutica forma parte del arsenal terapéutico de las enfermedades. Aunque pudiera parecer que esta modalidad de intervención es menos eficaz en el tratamiento de las enfermedades neurológicas si se compara con otras opciones disponibles, como los fármacos y la cirugía, la dietoterapia desempeña un papel importante en el control de algunos de los trastornos neuropediátricos.¹⁻²

En la última década ha renacido el interés por la DC Dieta Cetogénica: un modelo de intervención alimentaria que ha demostrado ser una alternativa efectiva en el tratamiento de niños y adolescentes con epilepsias refractarias. El ayuno ha sido usado en el tratamiento de los ataques epilépticos desde los tiempos bíblicos (Mt. 17.21; Mr. 9.29). En el siglo V antes de nuestra era Hipócrates reportó el cese completo de las convulsiones en un paciente epiléptico luego de total abstinencia de comida y bebida. Galeno promulgaba una dieta sana y equilibrada para los pacientes con epilepsia, y frecuentemente recomendaba el consumo de alimentos muy livianos.

La DC puede producir efectos fisiológicos similares a los de un ayuno prolongado, al causar un aumento de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre y orina,³⁻⁴ si se logra que entre el 70-90% de la energía alimentaria provenga de las grasas, mientras que la restante 10-30% sea provista por las proteínas y los carbohidratos.⁵

Tabla 1. Tipos de epilepsias refractarias tratados con la Dieta Cetogénica.

Epilepsia generalizada criptogénica o sintomática	Epilepsia parcial criptogénica o sintomática
a. Atónica	a. Parcial criptogénica
b. Ausencia mioclónica	b. Parcial sintomática
c. Crisis con caída al suelo [§]	b.1. Del lóbulo frontal
d. Espasmos infantiles	b.2. del lóbulo temporal
d.1. Acompañados de hipsarritmia (el caso del síndrome de West)	
e. Gran mal del sueño	
f. Mioclónica astática	
g. Mioclónica grave	
h. Síndrome de Lennox-Gastaut	

[§] Del inglés “drop attacks”.

Fuente: Referencias [5]-[9].

Casi todos los tipos de epilepsia refractaria han sido tratados con la DC (Tabla 1). Los comunicados anecdóticos parecen indicar que los síndromes epilépticos tales como los espasmos infantiles con hipsarritmia (el caso del síndrome de West), el síndrome de Lennox-Gastaut y las epilepsias mioclónicas, podrían ser los cuadros clínicos que se beneficiarían máximamente de la aplicación de la DC. Sin embargo, los cuadros parciales de epilepsia, incluso aquellos casos con

defectos de la migración neuroblástica, también han respondido favorablemente a la DC.⁶⁻⁹ Por lo tanto, no se puede desechar ningún tipo de epilepsia para la intervención dietoterapéutica, pues es la motivación de los padres, junto con la ayuda que reciben del equipo de trabajo, lo que determina el éxito de la DC.

La DC fue propuesta inicialmente en 1921, como resultado de los estudios sobre el papel antiepileptógeno de la cetosis llevados a cabo por Wilder en 1921 en el Hospital adjunto a la prestigiosa John Hopkins University,¹⁰ pero fue rápidamente relegada tras la aparición de los primeros fármacos anticomiciales. Las observaciones de Wilder fueron corroboradas independientemente por Peterman (1924),¹¹ Keith (1963),¹² y Livingston (1972),¹³ en niños con epilepsia refractaria al tratamiento anticonvulsivante. Aún así, la DC no ha recibido la atención que se merece como estrategia de intervención dietoterapéutica en estos enfermos. Al presente estado de cosas han contribuido las dificultades con la implementación de la DC, la poca aceptación por el paciente, la imposibilidad de lograr una participación incondicional de los padres del enfermo en la implementación y mantenimiento de la DC, así como el escepticismo e incluso el abierto rechazo de la comunidad médica. En los años transcurridos desde la aparición como propuesta dietoterapéutica, el diseño de la DC se ha modificado extensamente para que la aplicación, implementación y mantenimiento de la misma sean mucho más fáciles, pero la obediencia a esta propuesta de intervención dietoterapéutica aún implica mucho compromiso por parte de la familia y el equipo médico.

En un principio la DC solo se utilizaba en las epilepsias fármacorresistentes, pero ahora existen otras tres posibles indicaciones de esta dieta, a saber: la presencia de toxicidad inaceptable a las drogas antiepilepticas; la enfermedad producida por la deficiencia de la proteína GLUT1 transportadora de glucosa; la enfermedad producida por la deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa; y algunos tipos de cáncer del parénquima cerebral.¹⁴ Además, se especula que la DC puede ser un tratamiento de utilidad en otras entidades tales como la deficiencia del complejo I mitocondrial y la deficiencia de fosfofructoquinasa; así como servir de tratamiento coadyuvante en los astrocitomas. Incluso se plantea que los niños con desórdenes estructurales cerebrales como la microcefalia y la encefalopatía hipóxica tienen éxito con este tipo de dietoterapia.¹⁴⁻¹⁵ Los reportes sobre la efectividad de la DC son varios y se traducen en los beneficios en que ha resultado para muchos de los niños tratados con ella.⁹ Más de 400 niños con epilepsia habían sido tratados por Freeman y cols. con esta intervención alimentaria en la Pediatric Epilepsy Center de la John Hopkins University.¹⁶⁻¹⁷

Variaciones de la DC

Desde que comenzó a aplicarse este tipo de dieta se han introducido modificaciones con el objetivo de hacerla más tolerable, palatable y fácil de llevar en la vida cotidiana, sin que pierda su efectividad. A partir del diseño original se desarrollaron tres tipos de DC. Estas variaciones difieren entre sí respecto de la composición de grasas, TCM triglicéridos de cadena media, proteínas y carbohidratos.¹⁸⁻²² La Tabla 2 muestra la distribución macronutricional de 3 diferentes formas de la DC. La “DC clásica” utiliza principalmente las grasas saturadas de cadena larga que abundan en la manteca, mantequilla, crema de leche, margarina y mayonesa. La variación “DC + MCT” fue propuesta por Huttenlocher (1971),²² y emplea fuentes exógenas de TCM que están constituidos por ácidos grasos que tienen entre 8-12 átomos de carbono a fin de facilitar la absorción gastrointestinal y reducir los efectos adversos de la DC clásica, como son

las náuseas, los vómitos y el estreñimiento. Finalmente, la “DC modificada” facilita la aceptación de la DC al hacerla más apetecible.

La DC clásica se considera la más estricta de las variaciones descritas de esta dietoterapia,¹⁸⁻¹⁹ pero es la que reporta mejores resultados en cuanto a la disminución de los ataques epilépticos.²⁰ Es por ello que la DC clásica es la que más ha prosperado, y la que se ha estado utilizando en centros importantes como el John Hopkins’s Pediatric Epilepsy Center,¹⁶⁻¹⁷ y el New York Neurological Institute.²⁴

Tabla 2. Tipos y composición de las diferentes DC. El símbolo “%” se refiere al porcentaje del macronutriente respecto del contenido energético total del régimen dietoterapéutico instalado.

Tipo de DC	Grasas, %	TCM, %	Proteínas, %	Carbohidratos, %
Prescripción clásica	87-92	0	Proteínas + Carbohidratos: 8-13%	
DC + TCM	11	60	10	19
DC modificada	41	30	10	19

Fuentes: Referencias [18]-[22].

La variación DC + TCM aporta ácidos grasos de cadena media que se metabolizan fácilmente y de forma más rápida y completa que los triglicéridos de cadena larga, ya que entran en la mitocondria del hígado, corazón y riñón sin necesidad de utilizar el sistema de lanzaderas dependientes de la carnitina.²² La formación de cuerpos cetónicos se ve favorecida por la rápida oxidación de los TCM. Sin embargo se ha observado que esta forma de la DC provoca diarreas frecuentes, lo que la hace menos tolerable que la DC clásica.²³⁻²⁴

Control del estado de cetosis metabólica en la DC

El éxito de la DC es precisamente el logro de la cetosis metabólica. Se ha propuesto que el aporte de cuerpos cetónicos a la neurona produce una disminución del umbral excitatorio de la misma, y con ello, una mayor resistencia ante los estímulos que desencadenan la crisis convulsiva.^{4,25-26} Luego, las concentraciones séricas de cuerpos cetónicos en la DC deben encontrarse dentro del rango establecido según la metodología de trabajo, para el logro de la cetosis metabólica.

El estado de cetosis metabólica se puede verificar de la determinación de acetona en el aliento; determinación de cuerpos cetónicos en la sangre mediante técnicas químico-colorimétricas; y determinación de cuerpos cetónicos en orina con el uso de tiras reactivas.²⁷⁻²⁸

Debido al carácter volátil, los cuerpos cetónicos aparecen en el aliento del niño sujeto a DC cuando se ha alcanzado el estado de cetosis metabólica. Por consiguiente, la determinación de acetona (el principal cuerpo cetónico) en el aliento es un procedimiento no invasivo que se hace atractivo para la evaluación constante del estado de cetosis metabólica. Se han descrito varios prototipos de analizadores de aliento para estos fines. Sin embargo, este método de determinación todavía se encuentra en etapa de validación experimental, lo que excluye su aplicación cotidiana.²⁹

Se han publicado hasta la fecha numerosas técnicas químico-colorimétricas para la determinación de las concentraciones séricas de los cuerpos cetónicos, pero la venipunción repetida a los fines del control del estado cetósico las excluye como una opción en el entorno

pediátrico.³⁰ Los esfuerzos de los investigadores se dirigen hacia la creación de equipos compactos y portátiles para la medición de los cuerpos cetónicos en una gota de sangre capilar, de forma similar a la determinación de glucosa sérica mediante glucómetros.³¹

La determinación de la presencia de cuerpos cetónicos en la orina del niño sujeto a DC mediante tiras reactivas se ha convertido en el procedimiento de elección para la evaluación del estado de cetosis metabólica.³² La concentración de cuerpos cetónicos se obtiene semicuantitativamente del cambio de color observado en la tira reactiva después de inmersión en una muestra de orina del niño. Una lectura de “+++” equivale a una concentración de 80 mmol.L⁻¹ de cuerpos cetónicos, mientras que otra de “++++” se hace corresponder con una concentración de 160 mmol.L⁻¹. Si bien la determinación semicuantitativa de cuerpos cetónicos en orina puede ser criticada por la inexactitud introducida cuando una variable continua se mide en una escala discreta, lo cierto es que este método se ha extendido por la sencillez procedural, la no invasividad, y el bajo costo.

Interacciones fármacos antiepilépticos-nutrientes en la Dieta cetogénica

Uno de los objetivos de la DC es la reducción de las dosis de medicamentos anti-epilépticos necesarias para el control de las convulsiones. Se puede lograr la retirada total de la medicación en más de la mitad de los niños.^{1-2,8-9} Sin embargo, para lograr este objetivo se debe tener en cuenta que algunos fármacos empleados en el tratamiento de la epilepsia pueden interactuar con algunos de los nutrientes que la DC aporta. Luego, la dosis de éstos deberían ser las primeras en ajustarse. Los casos del ácido valproico y el fenobarbital constituyen los más conocidos y estudiados de interacciones fármaco-nutrientes en la DC.³³⁻³⁴

Tabla 3. Interacciones fármacos antiepilépticos-nutrientes en la Dieta cetogénica.

Fármaco	Efectos de la interacción
Acetazolamida	Acidosis metabólica Aumento del riesgo de nefrolitiasis
β-bloqueadores	Interfiere el metabolismo de los carbohidratos
Carbamazepina	Aumento de las concentraciones sanguíneas del fármaco cuando se incrementa el consumo de grasas alimentarias Deficiencia de carnitina
Corticoesteroides	Interferencias en el metabolismo de los carbohidratos
Difenilhidantoína	Deficiencia de carnitina
Diuréticos tiazídicos	Interferencias en el metabolismo de los carbohidratos
Topiramato	Aumento del riesgo de nefrolitiasis
Zidovudina	Deficiencia de carnitina

Fuente: Referencias [33]-[34].

El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico conocido también como un inhibidor de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Si la tasa de oxidación de los ácidos grasos no se puede acelerar debido al efecto inhibitorio del ácido valproico, se reduce el depósito de glucógeno. Esta distorsión metabólica, asociada al aporte insuficiente de proteínas y carbohidratos de origen dietético, determinaría un Síndrome tipo Reye con toxicidad hepatocerebral. Además, el ácido valproico aumenta la excreción urinaria de carnitina, contribuyendo a disminuir el pool de este

transportador mitocondrial de por sí depletado por la restricción hecha por la DC de las fuentes alimentarias que lo contienen, como las carnes rojas y la leche.³³⁻³⁵

Por su parte, las concentraciones intraparenquimatosas de fenobarbital pueden incrementarse durante el período de ayuno debido a un mayor ingreso del fármaco al tejido cerebral. La acidosis resultante del ayuno produce un aumento de hasta el 100% en las concentraciones séricas de fenobarbital. Como consecuencia de todo ello, el niño sujeto a DC puede aquejar una somnolencia mayor de lo acostumbrado durante las etapas de ayuno previas a la implementación de la DC.³³⁻³⁵ Se recomienda entonces disminuir a la mitad la dosis de fenobarbital durante la etapa de ayuno inicial, y retirarlo por completo cuando se reinicia la alimentación.³⁶

Se conocen otras interacciones fármacos antiepilépticos-nutrientes en la DC, pero no han sido estudiadas con profundidad. Algunas de estas interacciones se muestran en la Tabla 3. Los antiepilépticos también pueden disminuir la tasa de utilización del ácido fólico y la vitamina D, y traer consigo un riesgo incrementado de anemia y osteoporosis. No obstante, la correcta implementación de la DC, y la adherencia a la misma, hace posible la disminución en intensidad y frecuencia de las crisis convulsivas, y con ello, la mejoría sintomática del niño. Alcanzada esta etapa, los medicamentos necesarios para el control sintomático pueden retirarse paulatinamente tras varias semanas de mantenimiento con la DC.

Efectos secundarios de la Dieta cetogénica

Hay que reconocer que se conoce poco acerca de los efectos secundarios y las complicaciones de la DC. Durante mucho tiempo se pensó que la DC no provocaba efectos adversos importantes, pero con el aumento en la frecuencia de la indicación e implementación de la misma debido a la revalorización de los posibles beneficios, se publicaron casos clínicos que describían efectos indeseables observados tras la administración de este tratamiento dietoterapéutico.^{3,6,37-38}

El estreñimiento en la DC clásica, y la intolerancia gastrointestinal, con diarreas, náuseas y vómitos, que se observa en la DC + TCM, constituyen los efectos adversos descritos con mayor frecuencia. También se describen (aunque con una menor frecuencia) somnolencia, nefrolitiasis, acidosis metabólica, hipoglucemia, anemia hemolítica, aparición de hematomas en la piel, estados de deficiencia de carnitina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y pobre ganancia en Talla y Peso.^{3,6,37-43} La DC clásica puede incrementar los valores del Colesterol total en la sangre del niño sujeto a DC,⁴⁴ pero los cambios en el perfil lipídico no se han asociado con efectos adversos en el árbol arterial de adultos tratados con la DC desde la infancia.⁴⁵ No obstante, los valores aumentados de colesterolemia pueden disminuir si se restringe el aporte de grasas ricas en colesterol durante el curso de la DC.^{3,6}

Se han descrito alteraciones bioquímicas durante la implementación de la DC, como la acidosis metabólica, concentraciones séricas excesivas de D-β-hidroxi-butirato, y déficit de selenio.^{38,43} Estos desórdenes pueden causar importantes cambios en la conducción cardíaca en niños susceptibles, por lo que se recomienda la realización periódica de electrocardiogramas y ecocardiogramas en todo caso sujeto a tratamiento con la DC.^{41,46}

Con todo lo anteriormente dicho, la DC puede producir efectos secundarios y complicaciones sobre todo si no se utiliza un estricto protocolo de implementación, control y seguimiento. Si se detectan precozmente, la mayoría de los efectos secundarios atribuidos a la

DC pueden corregirse mediante los ajustes correspondientes según las características clínicas de cada paciente, sin que ello obligue a discontinuar el tratamiento dietoterapéutico.⁴⁷

Crecimiento, desarrollo, estado nutricional y Dieta cetogénica

La DC aporta alimentos de los tres grupos básicos, pero las cantidades aportadas pueden ser insuficientes para cubrir los requerimientos nutrimentales (incluidos energía y vitaminas) diarios del enfermo tratado. Se ha señalado que la DC no permite cubrir las necesidades diarias de vitaminas hidrosolubles como la C y las incluidas dentro del complejo B.⁴⁸ Sin embargo, se ha reportado que la DC clásica protege el crecimiento y desarrollo del niño tratado, sin producir cambios significativos en el perfil bioquímico del mismo.⁴⁹⁻⁵² Otros estudios sugieren que la DC puede considerarse útil y segura en el tratamiento de niños con epilepsias intratables, siempre que se siga de cerca el estado nutricional del niño, y se mantenga una suplementación de vitaminas y minerales, en particular de calcio, a fin de evitar el riesgo de desarrollo de osteomalacia.⁵³

Situación de la Dieta cetogénica en Cuba

El GAN Grupo de Apoyo Nutricional del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana ha trazado pautas y políticas para el uso de la DC en la institución en casos clínicos seleccionados. A tal efecto, el GAN ha creado herramientas informáticas para el cálculo, implementación y control del cumplimiento de la DC.⁵⁴ La DC se aplicó por primera vez en un niño de 2 años con un diagnóstico de Síndrome de West que había evolucionado hacia un síndrome convulsivo refractario a toda medicación posible. La implementación de la DC contribuyó a la remisión del síndrome convulsivo, un mejor tratamiento medicamentoso, el reajuste de las dosis de los medicamentos de mantenimiento, e incluso la retirada de uno de ellos, y el seguimiento ambulatorio.⁵⁵ Amparados en este éxito inicial, la DC se ha introducido en otros casos pediátricos con epilepsia refractaria, de manera ambulatoria, en forma gradual, y con ayuda del producto KETOCAL®© (SHS Scientific Hospital Supplies, Inglaterra), que ofrece un cociente cetogénico de 4:1, lo que hace de gran utilidad en este régimen especial de alimentación. De estas experiencias, se espera que la DC se extienda hacia otras instituciones pediátricas involucradas en el tratamiento de niños y niñas con cuadros convulsivantes refractarios al tratamiento farmacológico instalado corrientemente. No se recogen experiencias documentadas en Cuba, en otros centros asistenciales, con respecto al uso de la DC, así como tampoco sobre el uso de productos como el señalado.

La DC también se ha administrado en sujetos obesos mórbidos que no han mostrado alteraciones de las funciones renal y hepática, y que han sido remitidos de la Consulta de Atención a la Enfermedad Cerebrovascular del Instituto de Neurología y Neurocirugía debido a la concurrencia de factores de riesgo como la obesidad, las dislipidemia, y la hipertensión arterial. En estos sujetos se ha logrado tolerancia satisfactoria al esquema dietoterapéutico prescrito, junto con disminución del peso. Es de aclarar que para este fin, el tiempo de aplicación es corto y que, por lo demás, no constituye un elemento procurador de hábitos alimentarios saludables.

CONCLUSIONES

La DC Dieta Cetogénica se ha utilizado durante los últimos 84 años como un tratamiento alternativo de las epilepsias refractarias en niños y adolescentes. Las modalidades de la DC pueden variar según la distribución dietética de los macronutrientes de la dieta, a saber: grasas, carbohidratos y proteínas, si bien todas las variaciones descritas coinciden en la determinante presencia de alimentos ricos en grasas. La exitosa implementación de la DC implica el control exhaustivo de indicadores clínicos, nutricionales, y séricos. Se destaca el constante seguimiento de la excreción de cuerpos cetónicos en la orina del sujeto. La DC no está exenta de complicaciones y eventos adversos. Para información del lector, se discuten las posibles interacciones entre los medicamentos anti-epilépticos y los nutrientes de la DC. El uso de esta modalidad de intervención dietoterapéutica no se ha extendido lo suficiente en Cuba como podría esperarse de los beneficios que reportaría, pero existe interés por parte de la comunidad médica especializada en experimentar las bondades de este tratamiento alternativo de mejoría de la salud mental de los niños cubanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009;24:979-88.
2. Chávez Carballo E. Diet therapy in the treatment of neuropediatric disorders. *Rev Neurol* 2003;37:267-74.
3. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo DC. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001;108:129-33.
4. Likhodii S; Burnhan W. Ketogenic diet: does acetone stop seizure? *Med Sci Monit* 2002;8:19-24.
5. Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos AV, Janigro D. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1791-802.
6. Panico LR, Demartini MG, Ríos VG, Carniello MA. The ketogenic diet in infantile refractory epilepsy: electroclinical response, complications and secondary effects. *Rev Neurol* 2000;31:212-20.
7. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, Weinstock A, Rothner AD. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol* 2001;25:208-12.
8. Carballo R, Trípoli J, Escobal L, Cersósimo R, Tenenbaum S, Palacios C, Fejerman N. Ketogenic diet: efficacy and tolerability in childhood intractable epilepsy. *Rev Neurol* 1998;26:61-4.
9. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, Elia M, Lispi ML, Sarnelli C, Tagliabue A, Toraldo C, Pascotto A. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002;48:221-7.
10. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921;2:307-8.
11. Peterman MG. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy. A preliminary report. *Am J Dis Child* 1924;28:28-33.

12. Keith. HM. Convulsive disorders in children with reference to treatment with ketogenic diet. Little Brown & Co. Boston: 1963.
13. Livingston S. Dietary management of epilepsy. *Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence* 1972;378-405.
14. Panico LR, Demartini MG, Ríos VG, Carniello MA. The ketogenic diet in infantile refractory epilepsy: electroclinical response, complications and secondary effects. *Rev Neurol* 2000;31:212-20.
15. Casey JC, McGrogan J, Pillas D, Pyzik P, Freeman J, Vining EP. The implementation and maintenance of the Ketogenic Diet in children. *J Neurosci Nurs* 1999;31:294-302.
16. Freeman J, Kelly M, Freeman JB. The epilepsy diet treatment. An introduction to the ketogenic diet. Demos Publications. New York: 2000.
17. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:322-5.
18. Mike EM. Practical guide and dietary management of children with seizures using the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 1965;17:399-409.
19. Porta N, Vallée L, Boutry E, Auvin S. The ketogenic diet and its variants: state of the art. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:430-9.
20. Galván Manso M, Arellano M, Sans A, Sanmartí FX, Gómez L, Vernet A et al. Dieta cetogénica: ¿una alternativa válida en epilepsias refractarias? *Rev Neurol* 2001;33:1010-1014.
21. Moreno Villares JM, Oliveros Leal L, Simón Heras R, Mateos Beato F. La vuelta a la Dieta Cetogénica ¿Qué papel desempeña en el tratamiento de las convulsiones infantiles refractarias? *Rev Neurol* 2001;32:1115-19.
22. Hunttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore TM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971;21:1097-1103.
23. Ríos VG. Complications of treatment of epilepsy by a ketogenic diet. *Rev Neurol* 2001; 33:909-15.
24. Freeman JM. The ketogenic diet: additional information from a crossover study. *J Child Neurol* 2009;24:509-12.
25. Freeman JM. Seizures, EEG events, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:329-30.
26. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 2000;15:787-90.
27. Phelps SJ, Hovinga CA, Rose DF, Vaughn C, Olsen-Creasy K. The ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract* 1998;13:267-282.
28. Bainbridge JL, Gidal BE, Ryan M. The Ketogenic Diet. *Pharmacotherapy* 1999;19:782-6.
29. Musa-Veloso K, Likhodii SS, Cunnane SC. Breath acetone is a reliable indicator of ketosis in adults consuming ketogenic meals. *Am J Clin Nutr* 2002;76:65-70.
30. Hidaka H. Serum ketone bodies: measurement and its clinical significance. *Nippon Rinsho* 1999;57(Suppl):639-41.
31. Meas T, Taboulet P, Sobngwi E, Gautier JF. Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances? *Diabetes Metab* 2005;31(3 Pt 1):299-303.
32. Penders J, Fiers T, Giri M, Wuyts B, Ysewyn L, Delanghe JR. Quantitative measurement of ketone bodies in urine using reflectometry. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:724-9.
33. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:257-86.

34. Battino D, Estienne M, Avanzini G Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:341-69.
35. Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2006;35:6-10.
36. Tallian KB, Nahata MC, Tsao CY. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother* 1998;32:349-61.
37. Holt PJ, Barry PM, O'Leary ED. Successes, failures and adverse events on the ketogenic diet. *Epilepsia* 1996;37:109.
38. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998;39:744-768.
39. Herzberg GZ, Fivush BA, Kinsman SL, Gearhart JP. Urolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Pediatr* 1990;117:743-5.
40. Denonville BK, Sotero de Menezes MA, Stapleton B. Nephrolithiasis associated with the Ketogenic diet. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 6):168.
41. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000;54:2328-30.
42. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, Freeman JM, Fivush BA. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol* 2000;15(1-2):125-8.
43. Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:107-9.
44. Delgado MR, Mills J, Sparagano S Hypercholesterolemia associated with the ketogenic diet. *Epilepsia* 1996;37:108.
45. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2008;23:758-61.
46. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2008;39:429-31.
47. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005;46:1810-9.
48. Couch SC, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, Nordli DR, Deckelbaum RJ, DeFelice AR. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1573-5.
49. Liu Yeou-Mei C, Williams S, Basualdo Hammond C, Derek S, Curtis R. A prospective study: Growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003;103:707-13.
50. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:145-51.
51. Schwartz RM, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:152-60.
52. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, Freeman JM. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:796-802.
53. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1678-84.

54. Marcos Plasencia LM, Rojas Massipe E, Barbié Rubiera A. Sistema automatizado de cálculo de dieta cetogénica: CETORAP. *Medisur* 2007;5(1 Supl 1):1-9.
55. Marcos Plasencia LM, Rojas Massipe E. Presentación de un caso de aplicación de la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria. *Rev Cubana Pediatr* 2007;79(4):1-9.

Anexo 1. Propuesta de protocolo terapéutico para la enfermedad neurodegenerativa por acúmulo de hierro cerebral.

Autores: Dra. Ligia María Marcos Plasencia; Dr. Carlos Maragoto; Dra. Laritza Martínez Rey; Dra. Raquel Fernández; Lic. Yolanda Aguilera; Dr. Nicolás Garófalo.

Instituciones participantes: CIREN Centro Internacional de Restauración Neurológica; INN Instituto de Neurología y Neurocirugía; CNGM Centro Nacional de Genética Médica; y Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”.

Resumen: La Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (en inglés NBIA Neurodegeneration with brain iron accumulation) describe un grupo de desórdenes de origen genético que afecta a los ganglios basales, con la aparición en los estudios imagenológicos de la “imagen en ojo de tigre” que es patognomónica de la entidad. Las mutaciones del gen PANK2 se relacionan con la mayor parte de los casos de NBIA. En Cuba no se conoce la incidencia del trastorno, pero se cuenta con varios casos diagnosticados en las diferentes instituciones del país dedicadas a la Neurología. Según la bibliografía consultada, no existe tratamiento curativo definido hasta la fecha, y en su lugar, se habla mayormente de tratamiento de sostén mediante apoyo alimentario, nutricional y metabólico adecuado, donde se aporten alimentos y suplementos con alto valor antioxidante que contribuyan a incrementar la capacidad antioxidante total del organismo, junto con un control de la ingestión de hierro. En los últimos años se recogen evidencias sobre el uso de quelantes de hierro en esta enfermedad que nunca habían sido usados para tal efecto, pero aún no existen conclusiones finales de tales ensayos. En esta ocasión se presenta una propuesta de protocolo terapéutico de los pacientes con NBIA para la aplicación en Cuba de la terapia con quelantes de hierro, como tratamiento compasivo ante el dilema ético, dado por la solicitud hecha por una familia con un descendiente afectado. Por primera vez en Cuba se pone en práctica tal conducta asistencial, y para ello se elaboró el presente Protocolo, en el que participan varias especialidades médicas, lo que le da un carácter multidisciplinario a la intervención y permiten un abordaje integral al paciente y la familia. De igual forma, dicho protocolo siembra las bases para estimular el estudio e investigación de esta entidad por la comunidad médica cubana. La divulgación de este protocolo brinda la oportunidad de ofrecer posibilidades de intercambio entre los autores y los lectores interesados, y de esta forma mejorar el trabajo de intervención. **Palabras claves:** Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, NBIA, PKAN, quelante de hierro, imagen en ojo de tigre, Síndrome de Hallervorden-Spatz.

Summary: The NBIA Neurodegeneration with brain iron accumulation describes a group of disorders of genetic origin of the basal ganglia in which the distinctive “eyes of the tiger” image is observed. Mutations of the PANK2 gene are present in most of the NBIA cases. The incidence of this dysfunction is unknown in Cuba, but several cases have been diagnosed in different institutions dedicated to Neurology in the country. According with the revised bibliography, there is no curative treatment for the time being, and all therapeutic options refer to palliative support through adequate feeding, nutrient and metabolic interventions providing foods and supplements with high antioxidant value that will contribute to increase the organism’s total antioxidant capacity, in addition to control of iron ingestion. In recent years evidences have gathered on the use of iron chelating agents in this illness never used before for that purpose, but final conclusions from such assays are lacking. In this occasion a therapeutic protocol for the treatment of NBIA patients with iron chelating agents is presented for application in Cuba, as a

compassionate option in response to the ethical dilemma posed by a family with an affected descendant. Such medical conduct is put into practice for the first time in Cuba, and for that reason the present Protocol is drafted, with the participation of several medical specialties, introducing in the medical intervention a multidisciplinary characteristic that will allow a systematic approach of the patient as well as the family. Besides, this protocol paves the way for a better understanding and further research by the Cuban medical community. Dissemination of this protocol will provide exchange opportunities between the authors and those interested readers, thus leading to improved interventional work. **Keywords:** Neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA, PKAN, iron chelating agents, “eyes of the tiger” image, Hallervorden-Spatz Syndrome.

INTRODUCCION

La Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (Neurodegeneration with brain iron accumulation: NBIA) describe un grupo de desórdenes con evidencia imagenológica de acumulación focal de hierro en el cerebro, usualmente a nivel de los ganglios basales. Los pacientes previamente diagnosticados con Síndrome de Hallervorden-Spatz se incluyen dentro de esta categoría de defectos genéticos, en los que las mutaciones en el gen PANK2 se relacionan con la mayor parte de los casos de NBIA.¹

La identificación del gen PANK2 como el gen mayor de la NBIA ha llevado a una delineación clínico-imagenológica más exacta de todas las entidades que incluye este grupo, y un test diagnóstico molecular para el gen codificante de la enzima PKAN, así como a la propuesta de varios posibles tratamientos. Los genes identificados hasta la fecha se muestran en el recuadro siguiente:

Genes identificados en relación con la neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro.

Gen identificado	Locación cromosómica	Comentarios
PANK1	Cromosoma 10q23	Se expresa preferentemente en corazón, hígado, y riñón
PANK2	Cromosoma 20p12.3-p1	La mutación del gen PANK2 induce un defecto en la sustitución de la proteína G411r
PANK3	Cromosoma 5q35	Se expresa abundantemente en el hígado
PANK4	Cromosoma 1p36	Se expresa en todos los tejidos, pero sobre todo en el músculo

El SHS Síndrome de Hallervorden-Spatz fue descrito por Dooling por primera vez en el año 1922. Estas mutaciones causan un error innato autosómico recesivo del metabolismo de la coenzima A, llamado “Neurodegeneración Asociada a la Pantotenoquinasa” (también conocida por PKAN de las siglas en inglés). La enfermedad es de baja incidencia, y debuta durante las dos primeras décadas de la vida, con un curso progresivo y pronóstico reservado. La presentación de la afección puede ser esporádica, o tener un carácter familiar. En el 15% de los casos la enfermedad se asocia a consanguinidad.

Los defectos PKAN se caracterizan por manifestaciones extrapiramidales, distonía, retinosis pigmentaria y deterioro cognitivo en niños; o desórdenes neuropsiquiátricos o del lenguaje en adultos.²⁻⁴ Estos defectos se asocian, además, con un patrón específico en la RMN

resonancia magnética nuclear cerebral conocido como el signo del “ojo de tigre”, que es virtualmente patognomónico para la enfermedad.⁵⁻¹²

Los síntomas pueden variar desde dificultades para el aprendizaje y la marcha, pérdida de las habilidades con el lenguaje, movimientos involuntarios a tipo distónico, distonía generalizada con afectación corticoespinal bilateral, rigidez, deterioro cognitivo, disartria, anartria y disfagia.¹³ Las manifestaciones extrapiramidales son hallazgos distintivos de este síndrome. La distonía constituye el signo más frecuente de presentación, seguidas (según orden de frecuencia) por la rigidez y la coreoatetosis. Otros síntomas pueden ser la retinosis pigmentaria (que puede ir acompañada o no de atrofia óptica); las crisis epilépticas, provocadas por la afectación de los haces corticoespinales; la hiperreflexia osteotendinosa, la aparición de signo positivo de Babinski, movimientos clónicos, y la espasticidad; y los bloqueos de la marcha, más evidentes cuando el paciente gira, y que origina el signo del congelamiento (“freezing”) de la marcha.

La forma clínica típica de la SHS tiene un debut temprano, los síntomas son intensos, rápidamente progresivos y deteriorantes. Se ha descrito la mutación del gen que codifica la proteína correspondiente a la enzima pantotenoquinasa (PANK2) en la banda 20p13.3. El enfermo suele fallecer entre la segunda y la tercera década de la vida. Sin embargo, en la forma atípica, el debut de la enfermedad no es tan precoz, los síntomas son menos intensos, y el deterioro es menos progresivo e intenso; la edad del debut suele ser más tardía respecto a los casos clásicos; la enfermedad suele tener un curso menos progresivo; y las manifestaciones clínicas son más variadas.

La hipótesis de la patogenia de la PKAN está basada en la predicción (codificación anormal) de la deficiencia de coenzima A en tejidos específicos y la acumulación de sustratos que contienen cisteína.¹⁴⁻¹⁵ La enzima pantotenoquinasa es esencial en la regulación de la biosíntesis de la coenzima A, la que a su vez cataliza la fosforilización del ácido pantoténico (vitamina B₅), el N-pantotenoil-cisteína y la pantetina en el citosol. El fosfopantotenoato hace posible la reacción, y normalmente condensa a la cisteína en el siguiente paso de la síntesis de la CoA. Aunque el gen PANK2 no está implicado directamente en el metabolismo férrico, su ausencia puede contribuir a la acumulación de hierro en el cerebro como efecto secundario, y éste a su vez, se une a la cisteína libre, lo que favorece la muerte neuronal.

Como en la mayoría de las enfermedades genéticas, no se cuenta aún con un tratamiento definitivo para este defecto degenerativo. Los principios fundamentales para el tratamiento actual de esta enfermedad se basan en el conocimiento de la patogénesis bioquímica de la misma, por lo que las terapias potenciales se ensayan en las direcciones de corregir la disminución de los niveles de CoA en la mitocondria; el incremento de las concentraciones de cisteína; la elevación del estrés oxidativo; y la acumulación de hierro en el cerebro.

En situaciones diversas, cuando la producción de las especies ERO reactivas del oxígeno resulta excesiva, se modifica el ambiente redox intracelular, observándose adicionalmente variaciones en los mecanismos de defensa antioxidantes. Estos eventos pueden provocar alteraciones en la maquinaria macromolecular y en las vías específicas de transmisión de señales que son controladas por el estado redox, lo que puede traer como consecuencia modificaciones de las vías metabólicas y procesos celulares regulados por estas vías de señalización, dando lugar así a lo que se ha conceptualizado como “estrés oxidativo” (EO).¹⁶

El cerebro es un órgano muy susceptible al daño oxidativo provocado por la acción de las ERO. En determinadas situaciones patológicas, como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas, el EO puede tener un papel significativo en la patogénesis de estos trastornos, particularmente en el SHS: debido al defecto genético que se produce, se afecta la vía

biosintética de la CoA, por lo se acentuará la sensibilidad al daño oxidativo de las regiones afectadas del cerebro, dada la pérdida de la protección que ejercen sobre las membranas neuronales el sistema del Glutación y la CoA. El déficit enzimático va a traer consigo varios eventos, como una insuficiente producción de energía, la acumulación de cisteínas altamente citotóxicas, y alteraciones en la biosíntesis y recambio de las membranas biológicas, los que contribuirán a la patogénesis de la enfermedad. Por otra parte, la presencia del defecto conlleva a que en las regiones afectadas se acumule hierro, incrementando la susceptibilidad de éstas a los efectos nocivos de las ERO.¹⁷

Las vías propuestas para explicar los daños observados en el cerebro de estos pacientes, involucran tanto al déficit de la pantotenoquinasa como la acumulación de hierro secundario al defecto genético. El fallo enzimático da lugar a la acumulación de cisteína, la que se pueden autooxidar rápidamente en presencia de hierro, dando lugar a la formación exacerbada de radicales libres. Adicionalmente, el acúmulo de hierro puede inducir la peroxidación lipídica, la que también se va a favorecer en presencia de las cisteínas libres, produciendo la afectación de las membranas celulares y la activación de la apoptosis. De manera general, la progresión del mecanismo neurodegenerativo mediado por la CoA está relacionado con tres aspectos fundamentales: la neurotoxicidad del exceso de cisteínas y hierro, así como la disfunción del sistema del Glutación. Por estas razones se ha planteado que, a pesar de que la deposición de hierro es un fenómeno secundario, es éste el mecanismo que más contribuye a la destrucción celular, y por ende a la patogénesis de la enfermedad, y por ello se considera un elemento potencial a explotar en la utilización de terapéuticas alentadoras.¹⁸

El hierro es un elemento imprescindible para la vida, pero a la vez es altamente tóxico. El organismo posee múltiples mecanismos de protección para controlar su tránsito por el organismo. La mucosa digestiva es la primera barrera homeostática reguladora de la incorporación de hierro atendiendo a las necesidades del organismo.

La alimentación es un fenómeno inseparable de la vida, pues de ella depende la duración y calidad de la misma. La alimentación y la vigilancia del estado nutricional es de gran importancia, ya sea en la prevención, tratamiento y/o rehabilitación de todo proceso mórbido, y no tenerlos en cuenta entorpece su evolución.¹⁹⁻²⁰ La alimentación adecuada depende de las necesidades de cada individuo, según predictores como la edad, sexo, peso saludable, estado fisiológico, genotipo, actividad física y factores del entorno, pero también, y con gran relevancia, depende del estado de salud del individuo, en particular si éste está comprometido o no por un proceso mórbido.²¹ Los individuos con buen estado de salud deben satisfacer sus recomendaciones nutricionales diarias para mantenerlo,²² pero los sujetos aquejados de algún proceso patológico tienen un riesgo mayor de una nutrición inadecuada por fallo de algunas de las instancias del fenómeno alimentario,²³ o del proceso de nutrición en sí. Por lo tanto, lo primero a tener en cuenta es lograr la ingestión, e incorporación al medio interno, de la energía alimentaria y los nutrientes necesarios en cantidad, calidad y variedad para el crecimiento y desarrollo del individuo, y evitar los excesos de aquellos metabolitos que puedan empeorar el desequilibrio metabólico del enfermo.

Una premisa en el apoyo alimentario, nutrimental y metabólico de todos los errores congénitos del metabolismo es suministrar lo necesario, restringir los excesos y suplementar los metabolitos que estén en déficit con el objetivo de restaurar el equilibrio metabólico.²⁴⁻²⁵ En el caso específico del PKAN, la reciente revisión de las bases bioquímicas a raíz de los descubrimientos genéticos hechos, ha llevado a nuevas ideas para las terapias racionales. En la actualidad se recomienda la utilización de terapias antioxidantes que incluyen la Coenzima Q

(CoQ), el α -tocoferol y el ácido ascórbico, junto con el aporte de zinc; el control del ingreso del hierro dietético, y el mantenimiento de una dieta balanceada. También se recomienda el uso de compuestos vitamínicos que incluyan el ácido pantoténico (B₅); suplementos como el Turmeric (una especia con propiedades desinflamatorias naturales); y medicamentos como el Artane y el Baclofén.

El caso de los AGPI ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie ω 3, de conocido valor en la estructura y funcionamiento de membranas celulares y que se encuentran fundamentalmente en alimentos de origen marino como pescados de carnes oscuras, son nutrimentos que serán igualmente deficitarios con una dieta inadecuada.²⁶ Tales ácidos grasos intervienen en el mantenimiento de la estructura y función del tercio externo de los conos y bastones de la retina. Además, derivados de éstos con 26-28 átomos de carbono se han encontrado en la membrana del componente post-sináptico de las sinapsis neuro-neuronales a nivel del subsistema nervioso, lo que pudiera relacionarse con el aprendizaje y la memoria y el desarrollo de engranes sensoriales y motores involucrados en el desempeño psicomotor del individuo, e incluso, la integración normal de los movimientos finos que requieren un alto grado de precisión en su ejecución.²⁷⁻²⁹

Los quelantes de hierro son compuestos que permiten remover las concentraciones intracelulares de hierro, y redistribuirlas de manera tal que se reutilicen en otros compartimentos corporales, o se eliminen del organismo. Los quelantes de hierro como la Deferoxamina y el Deferiprone han sido utilizados desde hace algún tiempo en el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por la acumulación de este metal en los diferentes tejidos, como serían los casos de la talasemia mayor, la hemocromatosis, y la ataxia de Friederich, y se han reportado resultados favorables después del uso de los mismos. Sin embargo, no existe un tratamiento establecido para reducir la acumulación de este metal en el cerebro. Esto es debido fundamentalmente a la imposibilidad de muchos de estos medicamentos para atravesar la barrera hemato-encefálica. Hasta el momento actual, solamente el Deferiprone se cuenta entre los quelantes de hierro que pueden atravesar la barrera hemato-encefálica y, por ende, se ha convertido en una posibilidad terapéutica para las entidades que cursan con acúmulos cerebrales del metal.

El Deferiprone es fabricado por la compañía Apopharma, a su vez una división de Apotex, radicada en Toronto (Canadá), con el nombre comercial de Ferriprox®, y se presenta en tabletas de 500 mg para administración por vía oral. La dosis recomendada de Deferiprone es de 25 mg/Kg de peso corporal, administrada 3 veces al día, para una dosis diaria total de 75 mg/Kg/día. El Ferriprox® en su presentación como tabletas de 500 mg fue aprobado por la EMEA Agencia Europea de Medicinas, en Agosto de 1999. El Ferriprox® está también aprobado para uso en otros 58 países, y se estima que hay miles de pacientes que padecen enfermedades por acúmulo excesivo de hierro que están siendo tratados con esta droga. Recientemente, la EMEA acaba de aprobar el Ferriprox® como una presentación líquida para administración por vía oral en cantidades de 100 mg/mL.³⁰

Existen pocos reportes en la literatura sobre el uso de Ferriprox® en pacientes aquejados de NBIA. En aquellos enfermos en los cuales se ha usado el medicamento se ha observado disminución de las manifestaciones disquinéticas, y el retorno a una marcha normal luego de 8-10 meses de tratamiento.

El uso del Ferriprox® no está exento de reacciones adversas. En estudios publicados sobre el uso de este medicamento en pacientes talasémicos en cantidades de 75 mg/Kg/día divididas en 3 dosis, el 1% de ellos experimentó agranulocitosis, dolores musculoesqueléticos y

deficiencia de zinc. Se ha reportado incluso la muerte de al menos 6 pacientes tratados con el medicamento, aún cuando las causas de la muerte se han trazado hasta la enfermedad que obligó al uso de este medicamento.³¹⁻³²

La cantidad de hierro que define la sobrecarga del tejido cerebral es menor que el que se requiere remover en otras entidades que acumulan hierro sistémico, y por tanto, hay mayor riesgo de toxicidad con el uso de quelantes de hierro si se requiere remover este metal del cerebro, comparado con otros compartimientos corporales, por lo que se recomienda usar dosis del Deferiprone menores que las prescritas para los pacientes talasémicos.

Recientemente se han iniciado ensayos clínicos aislados con el objetivo de probar la utilidad y la seguridad del tratamiento de las NBIA con Deferiprone. Es importante destacar que el uso del Deferiprone en las NBIA es experimental, y no hay estudios científicos que apoyen la hipótesis que la remoción del exceso de hierro beneficie de alguna manera a los pacientes afectados con alguna de estas enfermedades. Se debe recordar además que, a pesar de que en la NBIA el hierro se acumula en áreas especificadas del cerebro, y el acúmulo excesivo está relacionado con el deterioro progresivo que se observa en el enfermo, el hierro es esencial para el normal desarrollo y funcionamiento de este órgano. Es por eso que los estudios clínicos son necesarios para determinar si el Deferiprone es útil y seguro.

No obstante todo lo anterior, se sabe de familias que recurren a tratamientos experimentales con este quelante, como única alternativa terapéutica para el paciente afectado, y se quiere enfatizar que un seguimiento cuidadoso y constante debería ser de alta prioridad por parte del personal médico implicado en el seguimiento de estos pacientes. Por ello, y ante la ocurrencia de una familia cubana que tiene a uno de sus miembros con el diagnóstico clínico de una NBIA a tipo PKAN, de debut temprano y evolución rápidamente progresiva, y que solicita al grupo multidisciplinario de asistencia médica la posibilidad del uso del Deferiprone, del cual dispone, para ser aplicado y controlado por dicho grupo asistencial, se propone sea evaluada la posibilidad de aplicar, bajo supervisión médica continua, un protocolo terapéutico basado en estrategias multidisciplinarias, y sustentado en la información recopilada luego de una exhaustiva revisión bibliográfica referente a la fisiopatología del defecto, las características clínicas, el diagnóstico, y el tratamiento corriente en el mundo.

Presentación del Protocolo terapéutico:

Dilema ético: Una familia cubana que tiene a uno de sus miembros con un diagnóstico clínico de NBIA posiblemente a tipo PKAN, de debut temprano y evolución rápidamente progresiva, solicita al grupo multidisciplinario de asistencia médica la posibilidad del uso del medicamento Deferiprone (Ferriprox®), del que dispone la propia familia, para que sea aplicado y controlado por dicho grupo asistencial.

Objetivos del presente protocolo:

1. Intervenir de manera compasiva, con Deferiprone, en un paciente con NBIA.
2. Estudiar la utilidad, seguridad y tolerancia del tratamiento con Deferiprone en el paciente diagnosticado con NBIA.
3. Ofrecer asistencia médica integral y multidisciplinaria.
4. Iniciar el desarrollo de esta línea de tratamiento en Cuba, como experiencia pionera para futuros tratamientos de otros casos con este diagnóstico.

Justificación de la conducción del Protocolo Terapéutico:

1. El medicamento Deferiprone ha sido adquirido por los familiares del enfermo en el mercado internacional, y solicitan la aplicación del mismo en el mismo. En consecuencia, este protocolo se redacta como una repuesta al dilema ético presente, para que sea aplicado de manera puntual en este caso en cuestión, y así quede como modelo para futuras intervenciones en otros casos.
2. Hasta la actualidad las NBIA no cuentan con un tratamiento específico establecido.
3. En la aparición de las manifestaciones clínicas de estas entidades están implicadas tanto la actividad defectuosa de la enzima Pantotenoquinasa, como el incremento de la deposición de hierro a nivel cerebral. Este último evento es, sin embargo, el que se ha propuesto como la causa más importante del daño celular observado en estos pacientes
4. El Deferiprone se ha utilizado como quelante de hierro en varias enfermedades de causa genética, como la talasemia mayor, la hemocromatosis, y la ataxia de Friederich, entre otras
5. El Deferiprone es el único quelante de hierro disponible hasta el momento en el mercado que se ha demostrado atraviesa la barrera hemato-encefálica, por lo que se ha iniciado su uso con resultados alentadores en algunos pacientes con NBIA, lo que ha justificado el diseño y conducción de ensayos clínicos con este medicamento en países como Italia y los Estados Unidos.

Premisas del presente Protocolo:

1. El equipo médico debe contar con un neurólogo, un nutriólogo (o un nutricionista), un genetista clínico, un hematólogo, un logofoniatra, y un fisioterapeuta.
2. El(los) paciente(s) deben ser seleccionados de acuerdo con los resultados del proceso diagnóstico clínico e imagenológico establecido para las NBIA.
3. Se debe confeccionar una "Ficha de Registro" para cada paciente con fines de documentación y control.
4. Antes de comenzar el tratamiento farmacológico con el quelante:
 - a. Se le informará al paciente y/o familiar sobre el propósito de la intervención, y los procedimientos que se llevarán a cabo en el enfermo.
 - b. Se le entregará al paciente y/o familiar material informativo sobre los propósitos del ensayo. Este material quedará incluido en el expediente del Protocolo como "INFORMACIÓN PARA FAMILIARES".
 - c. Se le entregará al paciente y/o familiar el formulario "CONSENTIMIENTO INFORMADO", que deberá ser firmado pertinentemente como muestra testimonial de aprobación de la conducción del ensayo. Solo de esta manera se procederá con el tratamiento.
 - d. Se realizarán las evaluaciones médicas y exámenes establecidos en este protocolo para asegurar el cumplimiento exitoso del mismo.
 - e. El equipo médico debe conciliar el plan de procedimientos a cumplir en el paciente.
5. El esquema de tratamiento con Deferiprone debe ser cumplido escrupulosamente por el paciente y los familiares.
6. El esquema de tratamiento con Deferiprone debe ser seguido cuidadosamente por el equipo médico encargado de la administración del mismo.
7. Los posibles efectos secundarios (graves y pequeños) del Deferiprone, y las interacciones con otras drogas, deben ser discutidos periódicamente por el equipo médico.

8. El paciente debe recurrir de inmediato a recibir atención médica en la institución de referencia si desarrolla: fiebre, infección de cualquier índole, inflamación, rash (léase sarpullido) de la piel, dificultad para respirar, o cualquier otro evento adverso que se presente. También deberá acudir a la institución de referencia en caso de neutropenia detectada en alguno de los chequeos hematológicos periódicos.
9. Ante cualquier evento febril, o la sospecha de sepsis: Se deberá realizar de urgencia un leucograma.
10. Si se detectara neutropenia o agranulocitosis: Se deberá suspender el tratamiento con el Deferiprone, y evitar el contacto con otras personas enfermas por causa infecciosa.

Etapas del protocolo de tratamiento: Este protocolo se organizará en 2 etapas:

Etapas 1: Antes de la aplicación del medicamento. Comprende a su vez tres procesos:

- Acciones previas al inicio del tratamiento, que incluirán evaluaciones médicas y estudios complementarios planificados.
- Aplicación del apoyo alimentario, nutrimental y metabólico, que continuará durante todo el proceso de tratamiento y que garantice un adecuado estado nutricional del paciente, así como un aumento de la capacidad antioxidante total del organismo, optimizando los mecanismos redox.
- Tratamiento y apoyo complementario por parte del resto de las disciplinas médicas, para conferirle a la intervención un carácter multidisciplinario, y a la atención médica un carácter integral.

Etapas 2: Aplicación del medicamento. Comprende otros tres procesos:

- Evaluación periódica y sistemática durante el uso del Deferiprone mediante los procedimientos y complementarios prescritos, los que se realizarán con una frecuencia semanal y/o trimestral, según el caso.
- Introducción del tratamiento compasivo con Deferiprone en tabletas de 500 mg: Se iniciará con una dosis diaria de 15 mg/Kg de peso corporal 2 veces al día, durante 15 días. Si hay buena tolerancia, se procederá a suministrar la misma dosis 3 veces al día.
- Determinar los efectos de la medicación con Deferiprone: a corto (3 meses), mediano (6 meses), y largo plazo (1 año); y a los 5 años.

Conducción de las etapas del protocolo:

Etapas 1: Antes de la aplicación del medicamento:

A. **Acciones previas al inicio del tratamiento:** Se realizará una evaluación multidisciplinaria inicial sobre la base del diagnóstico clínico previo del paciente, por cada especialidad involucrada en la conducción del presente protocolo, que permita evaluar el estado clínico del mismo, a fin de iniciar el tratamiento medicamentoso con la garantía de un estado de salud adecuado para asumir éste, y minimizando así la posibilidad de las complicaciones descritas. Estas evaluaciones cubrirán los dominios del estado de salud de interés del equipo médico, como se muestra en la Tabla 1.

La antropometría permite una aproximación al conocimiento de los componentes magro y no-magro (léase grasa) de la masa corporal total del individuo. La antropometría es una técnica no invasiva, económica, y de fácil aplicación en diferentes escenarios de actuación.³³ Las mensuraciones antropométricas se realizarán según los procedimientos y técnicas establecidas por el PBI Programa Biológico Internacional.³⁴

El estado nutricional del paciente se establecerá según el IMC Índice de Masa Corporal calculado de los valores corrientes de Talla y Peso como: Desnutrido, Eutrófico, Sobrepeso y Obeso.³⁵⁻³⁶ La Tabla 2 muestra la operacionalización de las variables antropométricas del estudio.

De los pacientes incluidos en el protocolo se retirarán muestras de sangre por punción venosa antecubital para la realización de evaluación bioquímica de dominios especificados del estado de salud, incluido el nutricional. En el caso de los lípidos sanguíneos, la extracción de sangre se hará guardando no menos de 8 horas de ayuno. En todo momento se asegurará la presencia de personal técnico altamente calificado en flebotomía, y el uso de material estéril desechable. La Tabla 3 muestra la operacionalización de las variables bioquímicas del estudio.

La evaluación del impacto del tratamiento con Deferiprone implica la realización de chequeos regulares para registrar los efectos del medicamento, y al mismo tiempo, alertar al equipo médico de la ocurrencia temprana de complicaciones y/o efectos adversos. La Tabla 4 muestra la propuesta de chequeo médico regular del paciente con NBIA sujeto a tratamiento con Deferiprone.

B. Aplicación del apoyo alimentario nutrimental y metabólico: Concluida la fase evaluativo inicial, se diseñarán e implementarán las acciones orientadas a corregir los desbalances nutricionales presentes en el enfermo a la inclusión en el protocolo y/o sostener el estado nutricional mientras dure la administración del medicamento Deferiprone.

El régimen alimentario se calculará acorde a las Recomendaciones diarias de ingresos diarias de energía y nutrimentos según la edad y sexo del paciente,²² a fin de satisfacer los requerimientos de energía, macro- y micro-nutrimentos. Estas Recomendaciones se exponen en las Tablas 5-6. Se exponen las tablas para ambos sexos, en la esperanza que este protocolo tenga continuidad futura en otros pacientes. Las recomendaciones para el ingreso diario de micro-nutrientes en escolares con edades entre 5-18 años serán según las emitidas por el National Research Council de los Estados Unidos, como se muestra en la Tabla 7.³⁷

Las acciones intervencionistas deben servir para lograr un aporte adecuado de macro- y micro-nutrimentos que garantice la satisfacción de las recomendaciones, y brinden, además, un margen suficiente para el consumo aumentado de los mismos en los estados de hipercatabolia y de elevado estrés oxidativo que pueden presentarse en estos pacientes, por la producción aumentada de especies reactivas del oxígeno secundaria al depósito de hierro en los tejidos, principalmente en cerebro. Llegado el caso, se deberá recurrir al uso de suplementos nutricionales de aquellos elementos que estimulen los mecanismos antioxidantes y aumenten la capacidad antioxidante total del organismo, como el Zinc, el Selenio, el Cobre, el Manganeseo, el ácido pantoténico, y la Coenzima Q. No se recomienda el consumo de vitamina C porque no se ha estudiado formalmente la interacción que puede existir entre ella y el Deferiprone administrado concomitantemente. Se ha comunicado la interacción adversa entre la vitamina C y la Deferoxamina. Por ello, no existe hasta fecha seguridad sobre la administración simultánea de la vitamina C y la Deferiprone.

Los ácidos grasos esenciales de la serie $\omega 3$ pueden ser otros suplementos a utilizar en el enfermo aquejado de NBIA tratado con Deferiprone, por su importante papel como parte de la estructura de las membranas biológicas de la economía, y también por el grado de fluidez que les imparten a las mismas. Asimismo, los ácidos grasos $\omega 3$ son determinantes en el metabolismo de las prostaglandinas antiinflamatorias. Se recomienda aportar cantidades de ácidos grasos $\omega 3$ que representen entre el 3-5% de la necesidad diaria de energía alimentaria, como se muestra en las Tablas 8-9.

C. **Tratamiento de sostén y apoyo complementario**: El equipo de asistencia médica deberá prever medidas complementarias de apoyo y sostén durante el tiempo que dure el completamiento del protocolo. Entre algunas de estas medidas se pueden mencionar técnicas de fisioterapia y rehabilitación; atención psicológica a paciente y familiares; asesoramiento genético a la familia; y asistencia social.

Etapas 2: La aplicación del medicamento:

A. **Seguimiento periódico y sistemático del paciente tratado con Deferiprone**: Se realizará mediante las evaluaciones correspondientes de los dominios de interés del estado de salud, y los complementarios previstos. La frecuencia de realización de estos procedimientos se determinará según los intereses de los investigadores, y los objetivos del protocolo. La Tabla 5 muestra la propuesta de frecuencia de seguimiento del paciente tratado con Deferiprone.

Se realizarán evaluaciones multidisciplinarias periódicas, así como estudios complementarios que permitan determinar, por cada especialidad involucrada, la evolución clínica del paciente en respuesta al tratamiento iniciado. Un hemograma junto con un leucograma con diferencial se realizará con una frecuencia semanal para la valoración por el hematólogo actuante, como se muestra en la Tabla 5.

B. **Introducción del tratamiento compasivo con Deferiprone**: Para el tratamiento del enfermo con NBIA se empleará la presentación del medicamento en tabletas de 500 mg. El tratamiento compasivo con Deferiprone se iniciará con una dosis diaria de 15 mg/Kg de peso corporal/2 veces al día, durante los primeros 15 días. En caso de buena tolerancia, se procederá a suministrar la misma dosis del medicamento 3 veces al día. Las dosis se administrarán 1 hora antes de las principales comidas del día.

Se deberá realizar un control semanal de la respuesta del paciente al tratamiento con el Deferiprone mediante hemograma y leucograma con diferencial para la vigilancia de la aparición de neutropenia y agranulocitosis.

Se diseñarán medidas en caso de presentación de reacciones adversas durante el uso del medicamento:

- En caso de que el paciente presente una infección mientras toma Deferiprone: Se deberá suspender la terapia y realizar el recuento de neutrófilos diariamente.
- En caso de neutropenia: Se decidirá el ingreso en un hospital pediátrico referativo terminal que cuente con un Servicio de Hematología. Se realizará el recuento de neutrófilos diariamente hasta la recuperación del paciente; y semanal después durante 3 semanas consecutivas.
- Si ocurriera infección durante la fase de neutropenia: Se deberán realizar hemocultivos y el inicio de antibioticoterapia oportuna.
- En caso de neutropenia grave: Se discontinuará el tratamiento con Deferiprone, y no se reanudará bajo ninguna circunstancia.

C. **Determinación de los efectos del tratamiento con Deferiprone**: La respuesta del paciente con NBIA al tratamiento farmacológico con el agente quelante se evaluará mediante los procedimientos expuestos en este protocolo a corto (3 meses), mediano (6 meses), y largo plazo (1 año); y una vez transcurridos 5 años del completamiento del tratamiento.

CONCLUSIONES

Se ha expuesto en este Anexo una propuesta de protocolo para el tratamiento compasivo de un paciente diagnosticado con NBIA, de evolución progresiva y pronóstico ominoso, con un agente quelante de hierro cuya efectividad aún está por determinarse. El protocolo esbozado responde a la petición de la familia, de administrar el medicamento debido a que dispone del mismo, y debe servir para registrar la respuesta del enfermo a la terapéutica administrada, junto con las probables reacciones adversas que puedan ocurrir. Se espera que este protocolo también sea útil en otros centros que atienden tales pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hayflick SJ. Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:572-7.
2. Hickman SJ, Ward NS, Surtees RA. How broad is the phenotype of Hallervorden-Spatz disease? *Acta Neurol Scand* 2001;103:201-3.
3. Carod Artal FJ, Pedro Vargas A, Christino Marinho PB, Fernández Silva TV, Portugal D. Touretismo, hemibalismo y parkinsonismo juvenil: expandiendo el espectro clínico de la neurodegeneración asociada a deficiencia de pantotenato cinasa (síndrome de Hallervorden-Spatz). *Rev Neurol* 2004; 38:327-31.
4. Para más información, consulte la dirección: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=pantothenatekinaseassociatedneurodegeneration>. Fecha de última visita: 13 de Noviembre del 2009.
5. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005; 43:286-96.
6. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J. Síndrome de Hallervorden-Spatz en la infancia. Presentación de dos casos. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2008; 18:127-33.
7. Neumann M, Adler S, Schluter O. Alpha-synuclein accumulation in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 (NBIA-1, formerly Hallervorden-Spatz syndrome) with widespread cortical and brainstem-type Lewy bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000;100:568-74.
8. Harper PS. Naming of syndromes and unethical activities: the case of Hallervorden and Spatz. *Lancet* 1996;348(9036):1224-5.
9. Susan J. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
10. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW y cols. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988; 24:692-4.
11. Shah J, Patkar D, Patankar T. Hallervorden Spatz disease: MR imaging. *J Postgrad Med* 1999;45:114-7.
12. Farage L, Castro MA, Macedo TA, Assis MC, Souza LP, Freitas LO. Hallervorden-Spatz Syndrome: magnetic resonance findings. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(3A):730-2.
13. Halliday W. The nosology of Hallervorden-spatz disease. *J Neurol Sci* 1995;134(Suppl):84-91.
14. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991; 48:1285-93.

15. Sharma MC, Aggarwal N, Bihari M, Goyal V, Gaikwed S, Vaishya S y cols. Hallervorden-spatz disease: MR and pathological findings of a rare case. *Neurol India* 2005;53:102-4.
16. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006;8(9&10): 1865-79.
17. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 2001; 40:959-75.
18. Kapoor S, Hortnagel K, Gogia S, Paul R, Malhotra V y Praskash A. Pantothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz syndrome). *Indian J Pediatr* 2005;72: 261-3.
19. Nelson JK, Moxness KE, Lenson MD, Gastineall CE. *Dietética y Nutrición: Manual de la Clínica Mayo*. Séptima edición. Harcourt Brace. Madrid:1997.
20. Rojas Hidalgo E. *Dietética: Principios y aplicaciones*. Tercera edición. CEA. Madrid:1989.
21. Clarke SD. El genoma humano y la nutrición. En: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. Octava edición. OMS Organización Mundial de la Salud. Publicación Científica No. 592. Washington: 2003. pp 117-27.
22. Porrata Maury C, Hernández Triana M, Argüelles Vázquez JM. *Recomendaciones nutricionales y guías alimentarias para la población cubana*. Editorial Pueblo y Educación. La Habana: 1997.
23. González Pérez T, Marcos Plasencia L. *Fenómeno alimentario y fisiología del subsistema digestivo*. Editora Política. La Habana: 2008.
24. Marcos Plasencia L. *Manual de soporte alimentario, nutrimental y metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2006. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_soportealimentarionutricional_metabolico_fenilcetonurica/indice_p.htm. Fecha de última visita: 13 de Noviembre del 2009.
25. Colombo M, Cornejo V, Raimann E. *Errores innatos en el metabolismo del niño*. Universidad de Chile. INTA. Editorial Universitaria. Primera Edición. Santiago de Chile:1999.
26. Valenzuela A. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la nutrición y prevención de enfermedades. *PUFA. Infocus* 6. Diciembre del 2002.
27. Castro González MI. Ácidos grasos omega 3. Beneficios y fuentes. *INTERCIENCIA* 2002; 27:128-36.
28. Cabrera Hernández A. Ácidos grasos omega 3. *Rev Cub Aliment Nut* :152-155.
29. Mataix Verdú J. Los ácidos grasos omega 3. *Mundo científico* 2002(235):465-53.
30. La compañía Apotex ha habilitado el correo electrónico ferriprox@apotex.com para los interesados en obtener más información sobre las propiedades del Ferriprox.
31. Anónimo. Deferiprona (Ferriprox) com a quelant del ferro en pacients amb talassèmia major amb intolerància a la desferroxamina. Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron. Catalunya: Juny 2003.
32. Más información sobre los resultados del uso del Ferriprox en diferentes situaciones clínicas se puede obtener de: <http://www.NBIAdisorders.org>.
33. Santana Porbén S, Barreto Penié J, González Pérez TL. *Programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica para hospitales pediátricos*. Editorial PalcoGraf. La Habana: 2000.
34. Weirner JS, Lourie JA. *Human biology. A guide to field method*. International Biological Programme. Handbook No. 9. Oxford Blackwell Scientific Publications. London: 1969.

35. Berdasco A, Esquivel M, Gutiérrez JA, Jiménez JM, Mesa D, Parrado E et al. Segundo estudio nacional de crecimiento y desarrollo Cuba 1982. Valores de peso y talla para la edad. Rev. Cubana Pediatr 1991;63:4–21.
36. Díaz ME. Manual de antropometría para el trabajo en nutrición. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 1999. pp 21.
37. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. Tenth edition. National Academy Press. Washington DC: 1989.

Tabla 1. Métodos y procedimientos de evaluación de los dominios de interés del estado de salud del enfermo aquejado de NBIA.

	Métodos y procedimientos	Objetivos
Evaluación pediátrica	Interrogatorio Examen físico: General y Por aparatos	Historia personal de salud Historia neonatal Crecimiento y desarrollo
Evaluación nutricional: • Antropométrica	Completamiento del Perfil antropométrico	Reconstrucción de la composición corporal Presencia de desnutrición
Evaluación nutricional: • Bioquímica	Completamiento del Perfil bioquímico Otros complementarios: Hemograma Leucograma con diferencial Lámina periférica Estrés oxidativo	Estado oxidativo Presencia de anemia Presencia de desórdenes del recuento leucocitario Estado de la homeostasis Estado de la función orgánica/sistémica
Evaluación inmunológica	Completamiento del Panel de serología: HIV/sida Hepatitis B/C	Estado del sistema inmune
Evaluación neurológica	Examen físico orientado Estudios imagenológicos: US/RMN	Evaluación de la neuroconducción aferente (sensorial) y eferente (neuromuscular) Presencia de la imagen en “ojos de tigre” en los cortes del parénquima cerebral
Evaluación neuropsicológica	Interrogatorio orientado Determinación del CI Coeficiente de inteligencia	Evaluación de la actividad nerviosa superior
Evaluación logofoniatría	Interrogatorio orientado	Evaluación del estado del habla del enfermo
Evaluación genética	Completamiento de estudios de genética molecular	Identificación de la variedad del PKAN
Evaluación fisioterapéutica	Interrogatorio orientado Examen físico especializado	Asesoramiento genético Examen de la capacidad del enfermo de desempeñarse sin ayuda Evaluación de la distonía muscular segmentaria y global según la escala de Bunker, Fahn y Marsden (1985)

Tabla 2. Operacionalización de las variables antropométricas incluidas en el protocolo de evaluación del enfermo con NBIA.

Variable	Unidad de expresión	Escala operacional	Descripción operacional
Edad	Años y meses		Valor numérico obtenido de la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de la evaluación nutricional.
Sexo		Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia.
Peso	Kilogramos		Valor numérico obtenido de la medición directa de la pesada en una balanza (SECA, Bad Homburg, Alemania) con una exactitud de 0.1 Kg.
Talla	Metros		Valor numérico obtenido de la medición directa de la Talla con un tallímetro (SECA, Bad Homburg, Alemania) con una exactitud de 0.1 cm.
Circunferencia de la cintura	Centímetros		Valor numérico obtenido de la medición directa de la Circunferencia de la cintura con una cinta métrica inextensible de fibra de vidrio.
Circunferencia de la cadera	Centímetros		Valor numérico obtenido de la medición directa de la Circunferencia de la cadera con una cinta métrica inextensible de fibra de vidrio
Circunferencia del brazo	Centímetros		Valor numérico obtenido de la medición directa de la Circunferencia del brazo con una cinta métrica inextensible de fibra de vidrio.
Pliegues cutáneos	Milímetros		Valor numérico obtenido de la medición directa del pliegue cutáneo en el sitio anatómico pertinente con un plicómetro (Fat Trac II, Estados Unidos), con una exactitud de 0.01 mm.
Índice de Masa Corporal	Kg.m^{-2}		Valor numérico obtenido del ajuste del Peso (expresado en kilogramos) según el cuadrado de la Talla (expresada en metros).
Estado nutricional	Según percentiles del IMC para la Edad	Desnutrido Eutrófico Sobrepeso Obeso	Expresado como percentiles del Índice de Masa Corporal para la Edad, según las Tablas cubanas de crecimiento y desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Desnutrido: \leq percentil 3 • Eutrófico: Mayor del percentil 3, y menor del 90 • Sobrepeso: \geq percentil 90, y menor del 97 • Obeso: \geq percentil 97
Índice de Talla para la Edad	Según percentiles de la Talla para la Edad	Baja talla Talla normal Alta talla	Expresado como percentiles de la Talla para la Edad, según las Tablas cubanas de crecimiento y desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Baja talla: $<$ Percentil 3 • Alta talla: $>$ Percentil 97

Tabla 2. Operacionalización de las variables antropométricas incluidas en el protocolo de evaluación del enfermo con NBIA (Continuación).

Variable	Unidad de expresión	Escala operacional	Descripción operacional
Índice del Área muscular del brazo para la Edad	Según percentiles del Área muscular del brazo para la Edad	Índice bajo Índice normal Índice alto	Valor numérico obtenido de la ecuación trigonométrica: $AMB = (CB-PT.\pi)^2 * (1/4\pi)$. Se expresa como percentiles del Área muscular del brazo para la Edad, según las Tablas cubanas para adultos con edades mayores de 19 años: <ul style="list-style-type: none"> • Índice bajo: < percentil 3 • Índice alto: > percentil 97
Índice del Área total del brazo para la Edad	Según percentiles del Área total del brazo para la Edad	Índice bajo Índice normal Índice alto	Valor numérico obtenido de la división del cuadrado de la Circunferencia del brazo por 4π . Se expresa como percentiles del Área total del brazo para la Edad, según las Tablas cubanas para adultos con edades mayores de 19 años: <ul style="list-style-type: none"> • Índice bajo: < percentil 3 • Índice alto: > percentil 97
Índice del Área grasa del brazo para la Edad	Según percentiles del Área grasa del brazo para la Edad	Índice bajo Índice normal Índice alto	Valor numérico obtenido de la diferencia entre los valores del Área total del brazo y el Área muscular del brazo. Se expresa como percentiles del Área grasa del brazo para la Edad, según las Tablas cubanas para adultos con edades mayores de 19 años: <ul style="list-style-type: none"> • Índice bajo: < percentil 3 • Índice alto: > percentil 97

Tabla 3. Operacionalización de variables hematológicas y bioquímicas utilizadas.

Variable	Unidad de expresión	Escala operacional	Descripción operacional
Glicemia después de 8 horas de ayuno	mmol.L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera la glicemia como normal tras 8 horas de ayuno si el valor obtenido se encuentra entre 3.3-6.1 mmol.L ⁻¹ .
Lipidograma después de 8 horas de ayuno	mmol.L ⁻¹	Normal Anormal	Según la clase del lípido: <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total: 4.00-6.18 mmol.L⁻¹. • HDL: 0.78-1.68 mmol.L⁻¹. • LDL: Hasta 0,36 mmol.L⁻¹. • Triglicéridos: <i>Varones:</i> 0.31-1.80 mmol.L⁻¹. <i>Hembras:</i> 0.35-1.40 mmol.L⁻¹.
Hemoglobina	g.L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el valor obtenido se encuentra entre 110-130 g.L ⁻¹ .
Conteo Total de Leucocitos	Células x 10 ⁹ .L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el conteo obtenido se encuentra entre 4.0-11.0 células x 10 ⁹ .L ⁻¹ .
Conteo Total de Neutrófilos	Células x 10 ⁹ .L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el conteo obtenido se encuentra entre 1.5-6.8 células x 10 ⁹ .L ⁻¹ . El conteo será anormal si es menor de 1.5 células x 10 ⁹ .L ⁻¹ .
Conteo Total de Linfocitos	células/mm ³	Normal Anormal	Se considera normal si el conteo es mayor de 2000 células/mm ³ . El conteo será anormal si es menor de 1500 células/mm ³ .
Albúmina sérica	g.L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el valor obtenido se encuentra entre 35.0-50.0 g.L ⁻¹ .
Ferritina sérica	mg.mL ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el valor obtenido se encuentra entre 30-400 mg.mL ⁻¹ .
Hierro sérico	µmol.L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el valor obtenido se encuentra entre 10.7-32.0 µmol.L ⁻¹ .
Transferrina sérica	mg.mL ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si el valor obtenido es mayor de 200 mg.mL ⁻¹ .
Enzimas hepáticas	U.L ⁻¹	Normal Anormal	Se considera normal si: <ul style="list-style-type: none"> • TGP/ALAT: < 49 U.L⁻¹. • TGO/ASAT: < 46 U.L⁻¹. • γGT: < 45 U.L⁻¹.
Zinc sérico	mg.mL ⁻¹	Normal Anormal	

Tabla 4. Estudios a realizar previo al inicio del tratamiento y su seguimiento.

Examen	Frecuencia			Especialidad
	Inicio	Al Cierre	Otra	
Evaluación nutricional: • Antropometría	X	X	Trimestral	Nutrición clínica
Evaluación nutricional: • Bioquímica: Hemograma Leucograma con diferencial <i>Status</i> del hierro: Hierro/Transferrina/Ferritina Albúmina sérica Glicemia Lipidograma Azoados: Creatinina/Urea/Acido úrico Zinc	X	X	Trimestral	Nutrición clínica
Evaluación hematológica: Leucograma con diferencial Conteo de neutrófilos	X		Semanal	Hematología
Perfil hepático: TGP/ALAT TGO/ASAT BT	X		Trimestral	Nutrición clínica
Estrés oxidativo: • Peroxidación lipídica: MDA/HNE	X		Trimestral	Nutrición clínica Genética clínica
Estrés oxidativo: • Daño a proteínas: PAOP	X		Trimestral	Nutrición clínica Genética clínica
Actividad antioxidante: • Superóxido Dismutasa • Catalasa • Índice SOD/CAT • Glutación Peroxidasa • Glutación Reductasa • Capacidad antioxidante total	X		Trimestral	Nutrición clínica Genética clínica
Concentración de tioles reducidos	X		Trimestral	Nutrición clínica Genética clínica
Marcadores de inflamación: • Mieloperoxidasa	X		Trimestral	Nutrición clínica Genética clínica
Infección por HIV/sida	X			Hematología

Tabla 4. Estudios a realizar previo al inicio del tratamiento y su seguimiento (Continuación).

Examen	Frecuencia			Especialidad
	Inicio	Al Cierre	Otra	
Evaluación neuropsicológica	X		Trimestral	Neurología
Evaluación neurológica	X		Trimestral	Neurología
Evaluación fisioterapéutica	X		Trimestral	Neurología
Evaluación logofoniatría	X		Trimestral	Logopedia
Evaluación genética	X		Anual	Genética clínica
Neuroimagenología:	X		Semestral	Neurología
• RMN				
Ultrasonido abdominal:	X		Anual	Nutrición clínica
• Hígado				
• Riñones				

Tabla 5. Recomendaciones nutricionales diarias. Pautas para el cálculo de las necesidades de energía y macronutrientes. Sexo masculino.

Edad Meses	Peso Kg	Recomendaciones nutricionales diarias			
		Energía, Kcal	Proteína, g	Grasas, g	Carbohidratos, g
0-1	3.80	470	12	21	59
1-2	4.75	550	14	24	69
2-3	5.60	610	15	27	76
3-4	6.35	655	16	29	82
4-5	7.00	695	17	31	87
5-6	7.35	730	18	32	91
6-7	8.05	765	19	26	115
7-8	8.55	810	20	27	122
8-9	9.00	855	21	29	128
9-10	9.35	925	23	31	139
10-11	9.70	970	24	32	146
11-12	10.05	1055	26	35	158
Años					
1-2	11.40	1190	30	40	179
2-3	13.50	1410	35	47	212
3-4	15.50	1540	39	48	239
4-5	17.20	1640	41	51	254
5-6	19.20	1770	44	55	274
6-7	21.10	1860	47	58	288
7-8	23.70	1970	49	61	305
8-9	25.90	2000	50	62	310
9-10	28.20	2030	51	63	315
10-11	30.40	2190	55	68	339
11-12	33.00	2230	56	69	346
12-13	36.50	2290	57	71	355
13-14	42.50	2440	61	76	378
14-15	49.50	2630	66	82	408
15-16	54.00	2720	68	85	422
16-17	56.30	2750	69	86	426
17-18	57.80	2790	70	87	432
18-19	60.00	2860	72	89	443

Tabla 6. Recomendaciones nutricionales diarias. Pautas para el cálculo de las necesidades de energía y macronutrientes. Sexo femenino.

Edad Meses	Peso Kg	Recomendaciones nutricionales diarias			
		Energía, Kcal	Proteínas, g	Grasas, g	Carbohidratos, g
0-1	3.60	445	11	20	56
1-2	4.35	505	13	22	63
2-3	5.05	550	14	24	69
3-4	5.70	585	15	26	73
4-5	6.35	630	16	28	79
5-6	6.95	675	17	30	84
6-7	7.45	710	18	24	107
7-8	7.95	755	19	25	113
8-9	8.40	800	20	27	120
9-10	8.75	865	22	29	130
10-11	9.05	905	23	30	136
11-12	9.35	980	25	33	147
Años					
1-2	11.00	1190	30	40	179
2-3	13.00	1330	33	44	200
3-4	14.80	1410	35	44	219
4-5	16.60	1530	38	48	237
5-6	18.40	1620	41	50	251
6-7	20.60	1710	43	53	265
7-8	23.50	1790	45	56	277
8-9	26.20	1810	45	56	281
9-10	29.10	1820	46	57	282
10-11	32.20	1970	49	61	305
11-12	36.10	2030	51	63	315
12-13	41.10	2090	52	65	324
13-14	45.20	2150	54	67	333
14-15	48.20	2200	55	68	341
15-16	49.50	2190	55	68	339
16-17	50.30	2180	55	68	338
17-18	50.40	2170	54	68	336
18-19	55.00	2090	52	65	324

Tabla 7. Recomendaciones diarias para el ingreso de micronutrientes.

Nutrimiento	Ingreso/día
Calcio (Ca)	800-1200 mg
Fósforo (P)	800-1200 mg
Magnesio (Mg)	200-400 mg
Hierro (Fe)	11-18 mg
Zinc (Zn)	10-15 mg
Yodo (I)	90-150 µg
Selenio (Se)	20-50 µg
Cobre (Cu)	1.0-2.5 mg
Manganeso (Mn)	1.5-5.0 mg
Flúor (F)	1.0-2.5 mg
Cromo (Cr)	30-200 µg
Molibdeno (Md)	75-250 µg
Sodio (Na)	300-500 mg
Cloro (Cl)	500-750 mg
Potasio (K)	1400-2000 mg
Vitamina A (Retinol)	500-800 µg (1700 UI)
Vitamina D (Calciferol)	10 µg (400 UI)
Vitamina E (Tocoferol)	6-10 mg (10 UI)
Vitamina K (Menadiona)	20-60 µg
Vitamina C (Acido ascórbico)	45-60 mg
Vitamina B ₁ (Tiamina)	0.9-1.4 mg
Vitamina B ₂ (Riboflavina)	1.0-1.7 mg
Vitamina B ₃ (Niacina o nicotinamida)	13-20 mg
Vitamina B ₅ (Acido pantoténico)	4-7 mg
Vitamina B ₆ (Piridoxina)	1.3-2.0 mg
Vitamina B ₈ (Biotina)	30-100 µg
Vitamina B ₁₂ (Cobalamina)	2.5-3.0 µg
Ácido fólico (Acido fólico)	150-200 µg

Tabla 8. Pautas para la suplementación con ácidos grasos $\omega 3$. Sexo masculino.

Edad	Peso	Energía [¶]	Grasa [¶]	AGPI		
				Requerimientos diarios		
Meses	Kg	Kcal	g	Energía*0.05 Kcal	g [§]	mg
0-1	3.80	470	21	23.50	2.61	261
1-2	4.75	550	24	27.50	3.06	306
2-3	5.60	610	27	30.50	3.39	339
3-4	6.35	655	29	32.75	3.64	364
4-5	7.00	695	31	34.75	3.86	386
5-6	7.35	730	32	36.50	4.06	406
6-7	8.05	765	26	38.25	4.25	425
7-8	8.55	810	27	40.50	4.50	450
8-9	9.00	855	29	42.75	4.75	475
9-10	9.35	925	31	46.25	5.14	514
10-11	9.70	970	32	48.50	5.39	539
11-12	10.05	1055	35	52.75	5.86	586
Años						
1-2	11.40	1190	40	59.50	6.61	661
2-3	13.50	1410	47	70.50	7.83	783
3-4	15.50	1540	48	77.00	8.56	856
4-5	17.20	1640	51	82.00	9.11	911
5-6	19.20	1770	55	88.50	9.83	983
6-7	21.10	1860	58	93.00	10.33	1,033
7-8	23.70	1970	61	98.50	10.94	1,094
8-9	25.90	2000	62	100.00	11.11	1,111
9-10	28.20	2030	63	101.50	11.28	1,128
Años				Energía*0.03 Kcal		
10-11	30.40	2190	68	65.70	7.30	730
11-12	33.00	2230	69	66.90	7.43	743
12-13	36.50	2290	71	68.70	7.63	763
13-14	42.50	2440	76	73.20	8.13	813
14-15	49.50	2630	82	78.90	8.77	877
15-16	54.00	2720	85	81.60	9.07	907
16-17	56.30	2750	86	82.50	9.17	917
17-18	57.80	2790	87	83.70	9.30	930
18-19	60.00	2860	89	85.80	9.53	953

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados.

[¶] Cantidades estimadas según las recomendaciones avanzadas por Porrata Maury, Hernández Triana y Argüelles Vázquez (1996). Para más detalles: Consulte la Referencia [22].

[§] 1 g de grasa = 9 Kcal.

Tabla 9. Pautas para la suplementación con ácidos grasos ω 3. Sexo femenino.

Edad	Peso	Energía [¶]	Grasa [¶]	AGPI		
				Requerimientos diarios		
Meses	Kg	Kcal	g	Energía*0.05 Kcal	g [§]	mg
0-1	3.60	445	20	22.25	2.47	247
1-2	4.35	505	22	25.25	2.81	281
2-3	5.05	550	24	27.50	3.06	306
3-4	5.70	585	26	29.25	3.25	325
4-5	6.35	630	28	31.50	3.50	350
5-6	6.95	675	30	33.75	3.75	375
6-7	7.45	710	24	35.50	3.94	394
7-8	7.95	755	25	37.75	4.19	419
8-9	8.40	800	27	40.00	4.44	444
9-10	8.75	865	29	43.25	4.81	481
10-11	9.05	905	30	45.25	5.03	503
11-12	9.35	980	33	49.00	5.44	544
Años						
1-2	11.00	1190	40	59.50	6.61	661
2-3	13.00	1330	44	66.50	7.39	739
3-4	14.80	1410	44	70.50	7.83	783
4-5	16.60	1530	48	76.50	8.50	850
5-6	18.40	1620	50	81.00	9.00	900
6-7	20.60	1710	53	85.50	9.50	950
7-8	23.50	1790	56	89.50	9.94	994
8-9	26.20	1810	56	90.50	10.06	1006
9-10	29.10	1820	57	91.00	10.11	1011
Años				Energía*0.03 Kcal		
10-11	32.20	1970	61	59.10	6.57	657
11-12	36.10	2030	63	60.90	6.77	677
12-13	41.10	2090	65	62.70	6.97	697
13-14	45.20	2150	67	64.50	7.17	717
14-15	48.20	2200	68	66.00	7.33	733
15-16	49.50	2190	68	65.70	7.30	730
16-17	50.30	2180	68	65.40	7.27	727
17-18	50.40	2170	68	65.10	7.23	723
18-19	55.00	2090	65	62.70	6.97	697

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados.

[¶] Cantidades estimadas según las recomendaciones avanzadas por Porrata, Hernández y Argüelles Vázquez (1996). Para más detalles: Consulte la Referencia [22].

[§] 1 g de grasa = 9 Kcal.

Anexo 2. Propuesta de protocolo de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica como parte de la atención integral al paciente con Enfermedad de Parkinson.

Autores: Dra. Ligia María Marcos Plasencia, Dr. Arnoldo Padrón Sánchez.

Instituciones participantes: CIREN Centro Internacional de Restauración Neurológica; y INN Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

Contenido:

- I. Introducción.
- II. Aspectos teóricos:
 - Cuadro clínico.
 - Síntomas gastrointestinales.
 - Pérdida de peso.
 - Diagnóstico.
- III. Justificación.
- IV. Objetivos.
- V. Desarrollo:
 - Evaluación nutricional: Antropometría.
 - Evaluación nutricional: Bioquímica.
 - Intervención alimentaria, nutrimental y metabólica en el enfermo de Parkinson.
 - Educación alimentaria y nutrimental del enfermo y los familiares.
- VI. Conclusiones.
- VII. Recomendaciones.
- VIII. Colaboradores.
- IX. Referencias bibliográficas.

I. INTRODUCCION

La EP Enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo, crónico y lentamente progresivo del SNC Subsistema Nervioso Central, caracterizado desde el punto de vista clínico por trastornos motores como la disminución de la amplitud, y la lentitud, de los movimientos, rigidez muscular, temblor de reposo, e inestabilidad postural; junto con trastornos neurovegetativos. Los síntomas motores comienzan con temblores, y pueden progresar hasta la parálisis corporal.¹ En la EP primaria existe una pérdida de neuronas pigmentadas de la sustancia negra, el *locus coeruleus*, y otros grupos celulares dopaminérgicos del mesencéfalo, lo que resulta en la sintomatología motora típica de la enfermedad.

La EP es el síndrome parkinsoniano más común. Es más frecuente en varones, la edad media de comienzo es de 55 años, y afecta alrededor del 1% de las personas mayores de 65 años, y el 0.4% de los mayores de 40 años.¹ La EP también puede iniciarse en la infancia o la adolescencia, y es el llamado parkinsonismo juvenil.¹ La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el ser humano, después del mal de Alzheimer.

La etiología de la EP es hasta el momento desconocida, pero se han implicado diferentes factores como causantes, entre ellos se citan factores genéticos y ambientales.² La EP es habitualmente de carácter esporádico, pero se han descrito familias con EP hereditaria en las que la enfermedad se presenta con carácter autosómico dominante, penetrancia incompleta, y una edad de inicio más precoz, alrededor de los 45 años.

El parkinsonismo secundario se debe a interferencias en la interacción de la dopamina con los receptores específicos en los ganglios basales, causadas por otros trastornos degenerativos idiopáticos, fármacos o toxinas exógenas. La etiología más frecuente del parkinsonismo secundario es el tratamiento con antipsicóticos o reserpina, que producen extrapiramidismo por bloqueo de los receptores de dopamina. La administración concomitante de un fármaco anticolinérgico, como, por ejemplo, la benzotropina (0.2-2.0 mg por vía oral 3 veces al día), o la amantadina (100 mg por vía oral 2 veces al día) puede reducir los síntomas parkinsonianos. Otras causas menos comunes de parkinsonismo secundario son la intoxicación por monóxido de carbono, la hidrocefalia, las lesiones encefálicas estructurales como los tumores y los infartos mesencefálicos y de los ganglios basales; el hematoma subdural, y los trastornos degenerativos como la degeneración nigroestriada y la atrofia de múltiples sistemas (incluidas dentro de las degeneraciones espinocerebelosas. El parkinsonismo post-encefálico, infrecuente en la actualidad, apareció tras la epidemia de encefalitis de Von Economo entre 1918-1924, y se se debía a un proceso inflamatorio cerebral que destruía la región mesencefálica que contenía la sustancia negra. Se ha observado un cuadro grave de parkinsonismo, súbito e irreversible en drogadictos intoxicados accidentalmente con MPTP Metil-fenil-tetrahidropiridina: una droga ilegal que se sintetiza a partir de la meperidina. También se observan síntomas parkinsonianos en los cuadros de intoxicación por diversos metales pesados, como el Mn, el Al, el As, y el Hg; así como herbicidas.

En el momento actual, la enfermedad es incurable, y sólo se dispone de tratamientos paliativos de la EP mediante la administración de medicamentos como la Levo-dopa, que restaura los niveles encefálicos de dopamina, lo que produce mejoría temporal de los síntomas, pero sin detener la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas.

Se ha discutido la necesidad de establecer indicadores adecuados para la detección precoz de la EP, ya que, en el momento del diagnóstico clínico, el paciente ha perdido una gran parte de las neuronas dopaminérgicas.¹ De la misma manera, se hace necesaria la atención integral del paciente para hacer más llevaderas las limitaciones que le impone la enfermedad, y mejorar así su calidad de vida y la de su familia. La falla en reconocer tempranamente la presencia en el paciente de los síntomas no motores de la EP, así como el impacto que tienen sobre el estado de salud del mismo, y el tratamiento inadecuado de los mismos; se mencionan entre los factores responsables de la pobre calidad del paciente.

Dentro de la atención integral del EP, la alimentación y la nutrición son cardinales. El estado nutricional está comprometido en muchas de las enfermedades neurológicas, a veces con efectos graves para el pronóstico y la curación de las mismas.

La ciencia de la Nutrición trata de la naturaleza y la distribución de los nutrientes en los alimentos, de los efectos metabólicos que ejercen en un sistema vivo, y las consecuencias que acarrea el consumo inadecuado de alimentos, no importa que sea por defecto o por exceso. La nutrición influye sobre la práctica clínica en todas las ramas de la medicina y es importante en todas las etapas de la vida.

El estado nutricional de un individuo vivo es el estado fisiológico resultante de la disponibilidad y utilización de los nutrientes (energía incluida) a nivel celular. El estado nutricional del sujeto está condicionado por el estado del balance que debe existir entre el ingreso alimentario y el gasto energético.³⁻⁵ La evaluación nutricional es un ejercicio clínico en virtud del cual se exploran o miden indicadores alimentarios, nutricionales y metabólicos relacionados con el estado de salud del sujeto, para identificar la posible ocurrencia, naturaleza y

extensión de las alteraciones del estado nutricional, las cuales pueden ir desde la deficiencia o la carencia de los nutrientes, hasta los excesos e incluso la toxicidad.⁶⁻⁷

Las personas con EP son particularmente propensas a la pérdida de peso y la desnutrición. Los movimientos involuntarios relacionados con la EP resultan en un gasto de energía creciente. Por otro lado, tanto los síntomas de la enfermedad como los efectos secundarios del tratamiento, pueden limitar el consumo de alimentos. Además, los pacientes de Parkinson pueden correr el riesgo de adherirse a terapias nutricionales poco convencionales, todas las cuales exacerban la desnutrición.⁸ El nutricionista juega un papel determinante en la asistencia al paciente con EP para la optimización del estado nutricional, así como mitigar los síntomas relacionados con la inadecuada alimentación y los efectos secundarios del tratamiento. Para asumir este papel, se debe tener conocimientos sobre la EP y sus consecuencias nutricionales, así como de las estrategias para tratar los síntomas que afectan el fenómeno de alimentación y nutrición.

En muchos centros asistenciales a escala global operan los GAN Grupos de Apoyo Nutricional encargados de abordar los aspectos relacionados con los fenómenos de la alimentación, la nutrición y el metabolismo en las distintas enfermedades que padece el humano, e interactuar con el resto de las disciplinas clínico-quirúrgicas para lograr una atención integral del paciente.⁹⁻¹⁰ Por lo tanto, los trastornos relacionados con la alimentación y la nutrición del paciente con EP deben ser abordados por el GAN de conjunto con el resto de las disciplinas médico-quirúrgicas que integren el equipo multidisciplinario de atención a esta enfermedad.

II. ASPECTOS TEORICOS

Cuadro clínico de la EP: Los trastornos propios de la enfermedad comienzan de forma insidiosa en el 50-80% de los pacientes como un temblor muscular en el reposo con una frecuencia de 4-8 Hz, generalmente en una de las manos y en forma de "rodar píldoras". El temblor es máximo en el reposo, pero disminuye con el movimiento y desaparece con el sueño; y se intensifica con la tensión emocional o la fatiga. Aunque el temblor propio de la EP afecta primordialmente a las manos, también está presente en los brazos y las piernas. Si embargo, en muchos pacientes el temblor está ausente, y sólo se presenta una rigidez progresiva. Los movimientos del enfermo de Parkinson se hacen lentos (= bradicinesia), disminuyen en amplitud y alcance (= hipocinesia), y se inician con dificultad (= acinesia). La rigidez y la hipocinesia pueden contribuir a los dolores musculares y la sensación de fatiga.¹¹

Los temblores musculares y la rigidez también pueden afectar la mandíbula, la lengua, la frente y los párpados. En este sentido, la voz nunca se afecta, aunque el habla se hace hipofónica, y con una disartria característica, monótona y dificultosa. La cara del enfermo se hace inexpresiva (fascies en máscara), con la boca abierta, y disminución del parpadeo, por lo que el cuadro inicial de la EP puede confundirse con la depresión.¹²

Debido a la rigidez muscular, la postura del enfermo se inclina hacia delante. También se presenta dificultad para el inicio de la marcha. Una vez que empieza a caminar, la marcha se hace con pasos cortos y arrastrando los pies, y los brazos se mantienen flexionados a la altura de la cintura, y no se balancean con cada paso que da. Los pasos pueden hacerse rápidos de forma repentina, y el paciente puede empezar una "carrera" para evitar caerse (= festinación). La pérdida de los reflejos posturales trae consigo desplazamiento del centro de gravedad del paciente, y con ello, una tendencia a caer hacia delante (= propulsión) o hacia atrás (= retropropulsión).

En la exploración física se detecta una rigidez plástica mantenida "*en tubería de plomo*", con el movimiento pasivo de los miembros. El temblor sobreañadido puede dar a la rigidez un carácter "*en rueda dentada*". La fuerza muscular suele ser normal, aunque la capacidad para realizar movimientos rápidos sucesivos suele estar afectada. Los reflejos osteotendinosos están conservados, pero en ocasiones se hace difícil la exploración si el temblor y/o la rigidez son marcados.¹² La hipocinesia y la alteración del control postural de la musculatura distal dan lugar a la micrografía y dificultad progresiva en el completamiento de las actividades de la vida diaria. La demencia afecta aproximadamente al 50% de los pacientes, y la depresión es común.¹²⁻¹³

Otros subsistemas también son afectados por los trastornos neurovegetativos que se presentan en la EP, entre ellos, la micción, la sexualidad, el subsistema cardiovascular, y la actividad de las glándulas exocrinas salivales, digestivas, sudoríparas, y sebáceas. Se pueden observar signos de disfunción del sistema nervioso autónomo, como, por ejemplo, seborrea, sialorrea, rinorrea, estreñimiento, dificultad para la micción, hipotensión ortostática; o los llamados síntomas no motores de la EP.

Síntomas gastrointestinales: El involucramiento del sistema digestivo en la EP abarca desde las alteraciones a nivel bucofaríngeo, como la sialorrea marcada, y la disfagia tanto a sólidos como líquidos (que puede repercutir directamente sobre el peso corporal y resultar en riesgo de broncoaspiración), hasta trastornos de los niveles inferiores del tracto gastrointestinal, como el reflujo gastroesofágico, la gastroparesia y el enlentecimiento del tránsito intestinal, todo lo cual puede conllevar a sobrecrecimiento bacteriano, y con ello, a un síndrome de malabsorción. El enlentecimiento del tránsito provoca la presencia de constipación de diferentes grados de gravedad.¹⁴

La disfagia se presenta desde los estadios muy tempranos de la enfermedad, e incluso en casos presintomáticos, y se manifiesta por el escape de saliva por las comisuras labiales, la presencia de residuos de comida en la boca, la mala formación del bolo alimenticio, la lentitud de la retropulsión del bolo alimenticio por la lengua y el tránsito faríngeo, retraso del reflejo de la deglución, la presencia de residuos de comida en los senos piriformes, y hasta la aspiración de líquidos y sólidos. La broncoaspiración silente puede preceder, y enmascarar, el reconocimiento de la disfagia. Si a la dificultad en la deglución se le suma el inadecuado uso de los cubiertos, el corte de la comida en trozos de tamaño inapropiado para la masticación y la deglución, el mal manejo de los vasos llenos de líquidos debido al temblor, rigidez y bradicinesia, debido a lo cual el enfermo se vuelve incapaz de comer y beber sin ayuda, este problema adquiere creciente importancia clínica.

La relación entre la disfagia y la duración de la enfermedad es controvertida. El hecho de que la Levo-dopa sólo mejore el síntoma en un subgrupo de enfermos también cuestiona su relación con la gravedad de la enfermedad y el déficit dopaminérgico.

La disfagia está asociada con un incremento de la morbimortalidad relacionada con la EP y se constituye en causa de aislamiento social. Se hace imperioso entonces orientar al paciente y sus familiares sobre lo que debe comer y en qué momento hacerlo, a fin de disminuir las consecuencias de este problema.

La sialorrea en la EP suele presentarse como la imposibilidad de controlar la secreción de saliva con la deglución y el tono muscular de labios y carrillos, lo que causa una acumulación anormal de ésta en la orofaringe. En los casos graves, el paciente puede ser incapaz de mantener la saliva dentro de la boca, por lo que sale al exterior por la comisura labial.

La sialorrea puede estar presente en diferentes procesos neurológicos que ocasionan dificultad para tragar, ya sea por disfunción neuromuscular, hipersecreción, postura anormal,

rigidez y bradicinesia de los músculos de la deglución, junto con las anormalidades anatómicas del macizo facial y la edentulia.

El 78% de los pacientes parkinsonianos experimenta sialorrea como síntoma muy temprano de la enfermedad, como un problema que surge de la combinación de una inadecuada deglución de la saliva, dificultad para mantener la boca cerrada y una postura anormal, más que de una excesiva producción de aquélla. La salivación excesiva constituye uno de los problemas más molestos que experimenta el paciente de Parkinson, es causa de aislamiento social, incrementa la depresión, y es una de las principales causas de broncoaspiración y neumonía. El uso aislado de tratamiento farmacológico, rehabilitación oromotora o cirugía, no ha sido efectivo universalmente. No obstante, con la optimización de la terapia antiparkinsoniana en combinación con algún fármaco específico de efecto anticolinérgico, se puede lograr cierto beneficio. La aplicación de toxina botulínica es otra buena opción explorada en los últimos años.¹⁴

La constipación puede preceder a la aparición de los síntomas motores en el EP por muchos años.¹⁵⁻¹⁷ El estudio denominado “Honolulu Heart Program” concluyó que los hombres que reportaron menos de una defecación diaria tenían un riesgo 2.7 veces mayor de desarrollar EP que los que defecaban, al menos, 1 vez por día.¹⁵ La constipación se explica por los depósitos de cuerpos de Lewey y α -sinucleína en el núcleo dorsal del nervio vago y el plexo entérico, precediendo a su existencia en el SNC Sistema Nervioso Central.

El estreñimiento es uno de los síntomas no motores más comunes de la EP. Si bien la afectación “no dopaminérgica” estaría implicada en el estreñimiento, también aquellos pacientes con imposibilidad de defecar pueden hacerlo con la ayuda de apomorfina subcutánea. Se ha reportado un caso de un paciente de Parkinson con íleo paralítico, en el que el cuadro ileal se revirtió por el uso de apomorfina, lo que sugiere que la afectación de los plexos de Auerbach y Meisner con los cuerpos de Lewy podría estar relacionada con un trastorno de la motilidad colónica. El uso indiscriminado de laxantes en estos pacientes, en lugar de ayudar, perpetúa el megacolon adquirido por el estreñimiento crónico, y puede empeorar el problema.

La rinorrea es cinco veces más común en el paciente con EP que en sujetos libres de la enfermedad, y puede afectar a más del 50% de los enfermos. La rinorrea es igualmente prevalente en mujeres que en hombres. La rinorrea se produce por una disminución del tono simpático en la mucosa nasal, lo que provoca un desequilibrio a favor del tono parasimpático que estimula la secreción nasal. No se encontró efecto del tratamiento con Levo-dopa sobre la rinorrea, pero sí de la apomorfina, a diferencia del resto de los agonistas dopaminérgicos. No se ha reportado relación alguna entre la rinorrea y la hiposmia.

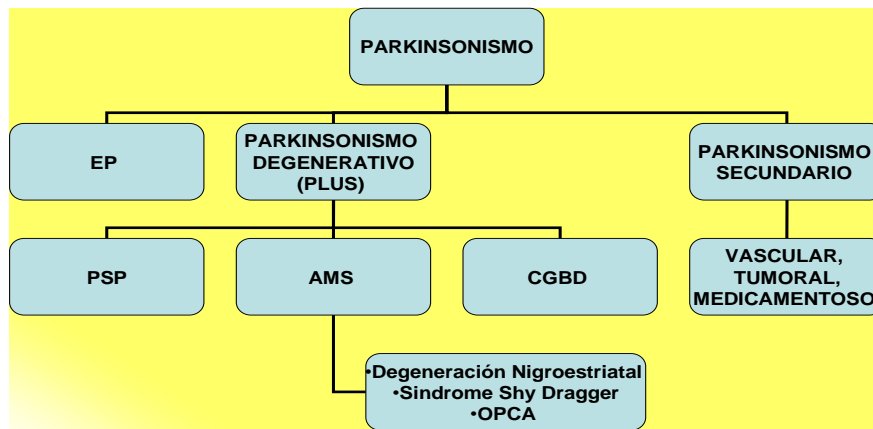
Pérdida de peso: El paciente con EP pierde peso con mucha frecuencia. La incidencia de la pérdida de peso es del 52-65%. La pérdida de peso es más prominente en mujeres que hombres, y es muy marcada en los pacientes en los estadios avanzados de la enfermedad. La pérdida de peso se debe primariamente a la disminución de la grasa corporal, pero no de la masa muscular. Básicamente, la disminución del peso corporal del enfermo de Parkinson se debe, por un lado, a inadecuados ingresos de energía alimentaria, relacionados con la pérdida del apetito que surge de los trastornos gastrointestinales, y la disfagia; y por otro, al incremento del gasto energético que surge de la rigidez muscular, el temblor y las discinesias. El tratamiento con Levo-dopa puede incrementar el metabolismo de la glucosa. La pérdida de peso tiene una fuerte correlación con la demencia, la depresión y las complicaciones médicas de la enfermedad, como es el caso de la neumonía.

Diagnóstico: El diagnóstico de la EP es esencialmente clínico, pero los estudios paraclínicos, como los exámenes de laboratorio y la Neuroimagenología sirven, en gran medida, para descartar el resto de los potenciales parkinsonismos. La EP es la forma más común de parkinsonismo, y se plantea que alrededor del 75% de los casos vistos en una consulta especializada en trastornos del movimiento se corresponden en realidad con EP.

El diagnóstico positivo de la EP es una combinación de posibles elementos precoces no motores como la hiposmia y la constipación, entre otros; junto con síntomas motores característicos tales como el comienzo unilateral de la enfermedad, la buena respuesta inicial a la estimulación dopaminérgica, y la ausencia de signos neurológicos atípicos que, en el caso de aparecer, orientan en el diagnóstico de otras causas de parkinsonismos (plus/secundarios) que tienen signos neurológicos orientadores de estas entidades neurodegenerativas.

Figura 1. Arbol de diagnóstico diferencial en la enfermedad de Parkinson.

Diagnóstico diferencial de la EP



Legenda: PSP: Parálisis supranuclear progresiva; AMS: Atrofia multisistémica; CGBD: Demencia por inclusión de cuerpos de Lewy; OPCA: Atrofia oligopontocerebelosa.

Aunque en el momento actual no hay un marcador que determine el diagnóstico exacto de EP, se espera que en un futuro cercano los estudios neuroimagenológicos y los tests genéticos contribuyan poderosamente a esclarecerlo. Debe recalarse, no obstante, que existen criterios recientes que plantean que los cambios que ocasionalmente aparecen en el diagnóstico de EP en casos individuales pueden reflejar la heterogeneidad patológica de este desorden y el hecho de que la EP pudiera no ser una simple enfermedad. Por otra parte, debe enfatizarse en el diagnóstico preclínico de la EP, ya que las conclusiones de los estudios actuales sugieren que ahora es posible identificar la EP en su forma naciente, cuando las manifestaciones cardinales son mínimas o incluso ausentes. El término “Parkinson Associated Risk Syndrome” (PARS) ya se utiliza cotidianamente para describir a aquellos individuos que tienen marcadores identificables de alto riesgo de desarrollo de la EP, o que pueden encontrarse en estadios tempranos de la enfermedad.

Hallazgos anatomopatológicos en la EP: La lesión fundamental de la EP recae en la parte compacta de la sustancia negra* que forma parte de los ganglios basales†. En la EP se produce una desaparición progresiva de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado con despigmentación y gliosis, que afecta sobre todo a la porción compacta de la sustancia negra y el *locus coeruleus* del mesencéfalo. Los cuerpos de Lewy constituyen el marcador anatomopatológico más característico, aunque no exclusivo, de la EP‡. Hay degeneración axonal de las neuronas afectadas, con disminución de la secreción y liberación de dopamina, y por lo tanto, de la transmisión dopaminérgica.² El recuadro que se presenta a continuación muestra la correlación descrita entre los hallazgos anatomopatológicos de la EP y la sintomatología clínica observada en el paciente.

Recuadro 1. Correlación entre los hallazgos anatomopatológicos en la EP y los síntomas clínicos observados.

Acinesia y rigidez	Pérdida celular en sustancia negra
Temblor de reposo	No se ha descrito un área lesional específica
Síntomas autonómicos	Afectación de columnas medulares intermediolaterales y de ganglios simpáticos y parasimpáticos
Déficits cognitivos	Lesión del núcleo basal de Meynert y el <i>locus coeruleus</i> Probablemente existe afectación neocortical directa
Fenómenos de congelación del movimiento muscular	Defectos noradrenérgicos

III. JUSTIFICACION

En la EP las discinesias, la rigidez muscular y el temblor involuntario suponen un gasto adicional de energía sobreimpuesto sobre el metabolismo propio del enfermo, lo que repercute en el estado nutricional. En el subsistema digestivo aparecen varios y disímiles trastornos e incompetencias funcionales relacionadas con la motilidad, incluso desde las primeras etapas del fenómeno alimentario (como la aprehensión, la masticación y la deglución),¹⁸ debidas en gran parte a debilidad e incoordinación de las contracciones de la musculatura faríngea. Además, el avance del bolo alimenticio está enlentecido por un insuficiente peristaltismo en todos los tramos

* La sustancia negra está situada en el mesencéfalo, y su rasgo histológico distintivo y específico es la existencia de gránulos de pigmento melanina esparcidos por el protoplasma de las grandes neuronas. La sustancia negra se compone de dos partes: una posterior, muy oscura, en la que las neuronas teñidas de melanina se encuentran en gran número reunidas en acúmulos densos (pars compacta); y otra anterior, más clara, que ocupa mayor espacio y en la que el número de neuronas es menor (pars reticulata).²

† Los ganglios basales están formados por el *cuerpo estriado* (constituido por el núcleo caudado y el putamen, que son contiguos), el *globus pallidus*, la *sustancia negra*, el *núcleo subtalámico de Luys*, y el tálamo óptico, que no se incluye estrictamente como parte de los ganglios basales, pero tiene íntimas conexiones con estas estructuras. El *globus pallidus* y el putamen forman el núcleo lenticular. Los ganglios basales tienen como función el mantenimiento de la postura del cuerpo y de las extremidades, la producción de movimientos espontáneos (como el parpadeo) y aquellos automáticos que acompañan a un acto motor voluntario, como el balanceo de brazos al andar. Se sabe que existen fibras de la corteza motora que van a los ganglios basales, y otras que discurren desde éstos hasta la corteza motora.

‡ Los cuerpos de Lewy son inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas rodeadas por un halo periférico menos densamente teñido, que se derivan de elementos del citoesqueleto neuronal alterado en las neuronas supervivientes, y se tiñen con anticuerpos específicos para la ubiquitina.²

del tubo digestivo, con el consecuente retardo del vaciamiento gástrico, la posibilidad de reflujo gastroesofágico, la incompetencia del cardias, y la hipomotilidad de los diferentes segmentos del intestino. El tratamiento con fármacos no es suficiente para mitigar tales trastornos, y se hace necesario entonces modificar proactivamente las técnicas de alimentación del enfermo, e incluso la selección y elaboración de los alimentos propiamente dicha.¹⁹ La biodisponibilidad de la Levo-dopa: el tratamiento farmacológico específico para la enfermedad, suele verse afectada debido a una absorción defectuosa a nivel del intestino delgado, si no se tiene en cuenta una adecuada secuencia entre la ingestión del medicamento y la alimentación.

Luego, en vista de todo lo anterior, este protocolo pretende sentar pautas para el tratamiento y seguimiento del paciente con EP en los aspectos alimentarios, nutrimentales y metabólicos, para, de esta forma, influir en la evolución y pronóstico del mismo.

IV. OBJETIVOS

General: Mejorar la calidad de vida y la supervivencia del paciente con EP en base a un adecuado apoyo alimentario, nutrimental y metabólico.

Específicos:

1. Brindar pautas para la evaluación del estado nutricional de los pacientes en el momento de la captación y durante el seguimiento.
2. Brindar pautas para un adecuado apoyo alimentario, nutrimental y metabólico del paciente con enfermedad de Parkinson.
3. Brindar pautas para la educación alimentaria y nutrimental del paciente y los cuidadores.

V. DESARROLLO

La atención alimentario-nutrimental comprende todas aquellas acciones que tiendan a mejorar la calidad nutricional de la dieta, la adecuación a las características individuales del enfermo y el estado de salud, y la orientación individual y familiar, e incluso comunitaria, si el caso lo requiere; para, de esta forma, lograr el bienestar de los individuos y la mejor calidad de vida posible. En la atención alimentario-nutrimental del paciente con EP, el equipo asistencial debe comenzar por el relleno de una Historia Clínica Nutricional, para de inmediato realizar las acciones correspondientes a la evaluación del estado nutricional.

El GAN es el equipo asistencial que en una unidad clínico-quirúrgica identifica a los pacientes que necesitan apoyo nutricional, determina su estado de nutrición, recomienda la prescripción dietética y dietoterapéutica más, diseña las acciones intervencionistas nutrimentales necesarias para el sostén del estado nutricional, y proporciona seguimiento a corto, mediano y largo plazo.^{9-10,20}

La evaluación del estado nutricional del enfermo de Parkinson debe formar parte de cualquier evaluación general de la salud en estos pacientes, e incluir una historia clínica nutricional, la exploración física y antropométrica, la realización de exámenes seleccionados de laboratorio clínico, el relleno de una historia dietética, e incluso la indagación en los aspectos socioeconómicos. Mediante la evaluación nutricional se logra el diagnóstico de las necesidades reales y particulares del enfermo de Parkinson, y se identifican los elementos que influyen negativamente en el estado nutricional en particular, y el estado de salud, en general.

Evaluación nutricional: El lugar de la Antropometría: El protocolo de evaluación antropométrica debe incluir la realización de las mensuraciones de la Talla (m) y Peso (Kg),

como paso previo al cálculo del IMC Índice de Masa Corporal.²¹ Las técnicas para las mensuraciones antropométricas deben responder a las normas del PBI Programa Biológico Internacional.²² El estado nutricional se establecerá del valor corriente del IMC. Ahora bien, los puntos de corte empleados en el diagnóstico nutricional según el IMC pueden variar con la edad del enfermo de Parkinson. Para los adultos con edades menores de 60 años se utilizarán los puntos de corte propuestos para la población cubana hasta los 59 años.²³⁻²⁵ En el caso de los sujetos con edades mayores de 59 años los puntos de corte del IMC se modificarán según los criterios avanzados por la OMS Organización Mundial de la Salud para el adulto mayor.²⁶

Recuadro 2. Puntos de corte empleados para el diagnóstico nutricional a partir del Índice de Masa Corporal.

Diagnóstico nutricional	Puntos de corte para el IMC (Kg.m ⁻²)	
	Adultos con edades entre 18-59 años	Adultos con más de 59 años de edad
Desnutrido	< 18	< 19
Delgado	≥ 18 y < 21	≥ 19 y < 23
Normo peso	≥ 21 y < 25	≥ 23 y < 28
Sobre peso	≥ 25 y < 30	≥ 28 y < 32
Obeso	≥ 30	≥ 32

Fuentes: Referencias [21]-[26].

Debe habilitarse un local para la realización de las mensuraciones antropométricas. El local habilitado para ello reunirá las condiciones necesarias tales como privacidad, ausencia de ruidos, iluminación adecuada, y la disponibilidad de los instrumentos de medición con buen estado técnico, verificados metrológicamente y estandarizados.

La obtención de las variables antropométricas dependerá del estado de progresión de la EP. Se debe alertar que el enfermo de Parkinson muchas veces no puede erguirse durante la bipedestación, ni mantener la posición erecta. La obtención de la Talla descansará en procedimientos alternativos a partir de la longitud de segmentos corporales. A continuación se relacionan algunos de tales métodos alternativos.

Recuadro 3. Ecuaciones para el cálculo de la Talla del sujeto a partir de la Altura de la Rodilla.

Sexo	Ecuación	Error de estimación (95%)
Masculino	Talla = 64.19 – (0.04 * Edad) + (2.02 * AR)	± 7.84 cm
Femenino	Talla = 84.88 – (0.24 * Edad) + (1.83 * AR)	± 8.82 cm

Cálculo de la Talla del sujeto a partir de la Altura de la Rodilla (AR): Se le pide al sujeto que se siente, y mantenga la rodilla y el tobillo flexionados en ángulo de 90°. Con un calibrador recto de tibia, se coloca la varilla de tope fija bajo el talón, y se sitúa el eje vertical del instrumento de tal modo que pase por el maleólo externo, justo por detrás de la cabeza del peroné. Hecho esto, la varilla de tope móvil se coloca sobre la superficie anterior del muslo, por encima de los cóndilos del fémur, a unos 4 cm. de la rótula. Se sostiene el eje vertical del instrumento calibrador paralelo al eje de la tibia y se presiona por arriba para comprimir tejidos. El valor se toma en centímetros. La Altura de la Rodilla así obtenida se emplea en el cálculo de la Talla mediante las fórmulas apropiadas para ello.

Cálculo de la Talla del sujeto a partir de la extensión de los brazos: La extensión de los brazos (léase brazada) se correlaciona directamente con la Talla exhibida por el enfermo durante la juventud. Se le pide al enfermo que se coloque de pie, recostado contra una pared, con los brazos extendidos a ambos lados del cuerpo, a la altura de los hombros, y observando un ángulo de 90° respecto de cada flanco. Con una cinta de 2 metros de largo, se registra la extensión de los brazos en centímetros, desde la punta del dedo del medio de una mano hasta el dedo del medio de la otra mano. La Talla se obtiene entonces multiplicando por 2 la brazada. El registro de la brazada con el sujeto en posición supina es más engorroso e inexacto.

Cálculo de la Talla del sujeto a partir de la extensión de un brazo: La distancia existente entre el punto supraesternal y la punta del dedo del medio de la mano (léase hemibrazo) también puede servir para obtener la Talla del enfermo de Parkinson. No importa si se toma en el lado derecho o el izquierdo. Con el sujeto de pie, recostado contra una pared, y con un brazo extendido a la altura del hombro, se procede a registrar la distancia entre el punto supraesternal y la punta del dedo del medio de la mano. La hemibrazo así obtenida se integra en las ecuaciones descritas para obtener la Talla.

Recuadro 4. Ecuaciones para el cálculo de la Talla del sujeto a partir de la hemibrazo correspondiente.

Sexo	HBD: Hemibrazo derecha	HBI: Hemibrazo izquierda
Masculino	$Estat\ 66.3842 - (0.1139 * Edad) + (1.2197 * HBD)$	$Estat\ 64.0247 - (0.1225 * Edad) + (1.2513 * HBI)$
Femenino	$Estat\ 55.5955 - (0.0266 * Edad) + (1.2289 * HBD)$	$Estat\ 55.1242 - (0.0331 * Edad) + (1.2375 * HBI)$

La obtención del Peso del enfermo de Parkinson plantea retos metodológicos similares. Se debe emplear una balanza doble romana con capacidad hasta 140 Kg. El registro del Peso debe hacerse en Kg, con una exactitud de 0.1. El individuo debe estar de pie, sobre el centro de la plataforma de la balanza, sin zapatos ni medias, vestido solo con ropa interior, o una bata liviana; y no debe portar yeso, férulas ni otros aparatos de sujeción ortopédica. En caso de que no se pueda asegurar la privacidad del paciente durante el acto de la mensuración, o la temperatura de la habitación obliga al uso de ropas y abrigos, el peso de las prendas de vestir se restará del peso registrado. Si el individuo se encuentra confinado a una silla de ruedas, debe procurarse una báscula móvil para sillas de ruedas, y pedirle al enfermo que se mantenga en el centro de la silla durante el registro del Peso.

Recuadro 5. Ecuaciones empleadas en el cálculo del Peso a partir de la CP Circunferencia de la Pantorrilla, la AR Altura de la Rodilla, la CB Circunferencia del Brazo y el PSE Pliegue cutáneo subescapular.

Sexo	Ecuación
Masculino	$Peso = (0.98 * CP) + (1.16 * AR) + (1.73 * CB) + (0.37 * PSE) - 81.69$
Femenino	$Peso = (1.27 * CP) + (0.87 * AR) + (0.98 * CB) + (0.40 * PSE) - 62.30$

Si no existieran básculas especiales, y el sujeto no pudiera mantenerse de pie, todavía es posible obtener el Peso mediante ecuaciones que integran la circunferencia de los segmentos corporales y los pliegues cutáneos.²⁷⁻²⁸

La CP Circunferencia de la pantorrilla se mide en centímetros con una cinta métrica de fibra de vidrio inextensible, con el sujeto sentado sobre una mesa con las piernas colgando

libremente.²² La CP debe ser tomada a nivel de la máxima convexidad de la pierna, en un plano perpendicular al eje de la pierna. Se deben hacer 3 lazadas desde arriba hacia abajo hasta localizar el mayor valor de la CP. Por su parte, el PSE Pliegue cutáneo subescapular se mide en milímetros con un plicómetro o calibrador de pliegue debajo del ángulo inferior de la escápula, en diagonal, desde afuera y arriba hacia adentro y abajo, siguiendo la línea natural de la piel, en un ángulo de 45° con la columna vertebral.

La CB Circunferencia del brazo por sí misma puede ser un criterio más para la evaluación del estado nutricional del enfermo de Parkinson. La CB se mide en centímetros con ayuda de una cinta métrica de fibra de vidrio inextensible. Se le pide al paciente que doble el codo derecho en ángulo de 90°, con la cara anterior del antebrazo apoyada sobre el tronco. Se debe observar que el brazo esté paralelo al tronco. Con la cinta métrica se ubica el punto medio del brazo: la distancia media entre la punta del *olécranon* del antebrazo y el *acromion* de la escápula. Acto seguido, se le pide al enfermo que extienda el brazo a lo largo del cuerpo, con la cara anterior hacia arriba. En esa posición, se arrolla la cinta métrica alrededor del punto marcado, y se mide la circunferencia, sin necesidad de comprimir los tejidos. Para una mayor exactitud en el registro de la CB, se deben tomar 3 medidas diferentes, y registrar el promedio. Las mediciones obtenidas no deben diferir entre sí en más de 0.5 cm.

Recuadro 6. Puntos de corte empleados en el diagnóstico nutricional a partir de la Circunferencia del brazo.

Clasificación	Valor de la CB (en cm)
Desnutrición	< 21
Estado nutricional conservado	≥ 21

Fuente: OMS Organización Mundial de la Salud. El Estado físico: Uso e interpretación de la Antropometría. Ginebra: 1995.

Evaluación nutricional: El lugar de los indicadores bioquímicos: La evaluación antropométrica debe complementarse con la obtención e interpretación de indicadores bioquímicos selectos del estado nutricional del enfermo.^{26,29} El estado de los indicadores bioquímicos del estado nutricional puede alertar sobre la presencia de trastornos de la utilización de nutrientes mucho antes de la repercusión clínica.

La Hemoglobina es un indicador del estado de funcionamiento de la médula ósea, y de esta manera, de la utilización por el organismo de nutrientes como el hierro, el ácido fólico y la vitamina B₁₂. Se establecerá la presencia de anemia ante una disminución de la Hemoglobina: Hombres: < 130 g.L⁻¹; Mujeres: < 120 g.L⁻¹; respectivamente.

La Albúmina sérica es un indicador del estado de síntesis de proteínas secretoras por el hígado. El mantenimiento de valores normales de Albúmina sérica se correlaciona con estados de salud a largo plazo del sujeto. El diagnóstico de hipoalbuminemia se hará ante cifras < 35 g.L⁻¹.

El Colesterol sérico ha sido tenido tradicionalmente como un indicador de riesgo cardiovascular para la predicción de la ocurrencia de enfermedad coronaria. Un valor de Colesterol total > 5.2 mmol.L⁻¹ por sí solo debe servir para iniciar acciones correctivas del riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el enfermo de Parkinson cabe esperar una disminución de las cifras de Colesterol sérico como resultado de las dificultades en sostener por sí solo el estado nutricional mediante la ingestión de alimentos a través de la vía oral. Un Colesterol sérico < 3.5 mmol.L⁻¹ se asocia con un riesgo incrementado de morbi-mortalidad a corto plazo.

La desnutrición asociada a la EP puede afectar diversas funciones inmunológicas. Las concentraciones séricas de inmunoglobulinas, la producción de anticuerpos, la función fagocítica, la respuesta inflamatoria, la función del complemento, la inmunidad secretoria de mucosa, y otros mecanismos inmunológicos, pueden deteriorarse si no se garantiza la presencia de los nutrientes esenciales en estos procesos. La depresión del sistema inmune puede predisponer al enfermo de Parkinson a infecciones como la neumonía. Se ha demostrado la recuperación de la competencia inmune después de la repleción nutricional.

En la práctica clínica el CTL Conteo Total de Linfocitos es un indicador global de la rama celular del sistema inmune. La linfopenia se establece ante conteos $< 1500 \text{ células.mm}^{-3}$. Se debe alertar que otros eventos y entidades pueden modificar el CTL, por lo inferencias sobre la utilidad diagnóstica de este indicador no deben estar desvinculadas de la realidad concreta del estado de salud del enfermo de Parkinson.

Intervención alimentaria, nutrimental y metabólica en el enfermo de Parkinson: Los expertos en el tratamiento de la EP consideran que el tratamiento farmacológico de la enfermedad está bien concebido, y que la actuación quirúrgica mediante la estimulación cerebral profunda, o la lesión intencional de estructuras cerebrales seleccionadas, permite mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes en los que los fármacos no son suficientemente eficaces. Es por ello que el reto más apremiante hoy es el diagnóstico precoz de la EP para detener su progresión.³⁰

Las estrategias terapéuticas en la EP se han modificado progresivamente en las últimas décadas, e incluyen no sólo el control de los síntomas motores clásicos, sino también el de los síntomas y signos no motores. El reconocimiento y tratamiento de los síntomas no motores han cobrado mayor importancia al demostrarse después de la conclusión de varios estudios que los mismos constituyen una fase prodómica (léase promotora) de la EP, y que pueden anticipar en años el cuadro clínico propio de la entidad.³¹⁻³³ Se ha acuñado incluso el término de “Síndrome de Riesgo de Enfermedad de Parkinson” (del inglés *PDRS Parkinson Disease-at-Risk Syndrome*) para denotar a tales enfermos.³⁴⁻³⁵

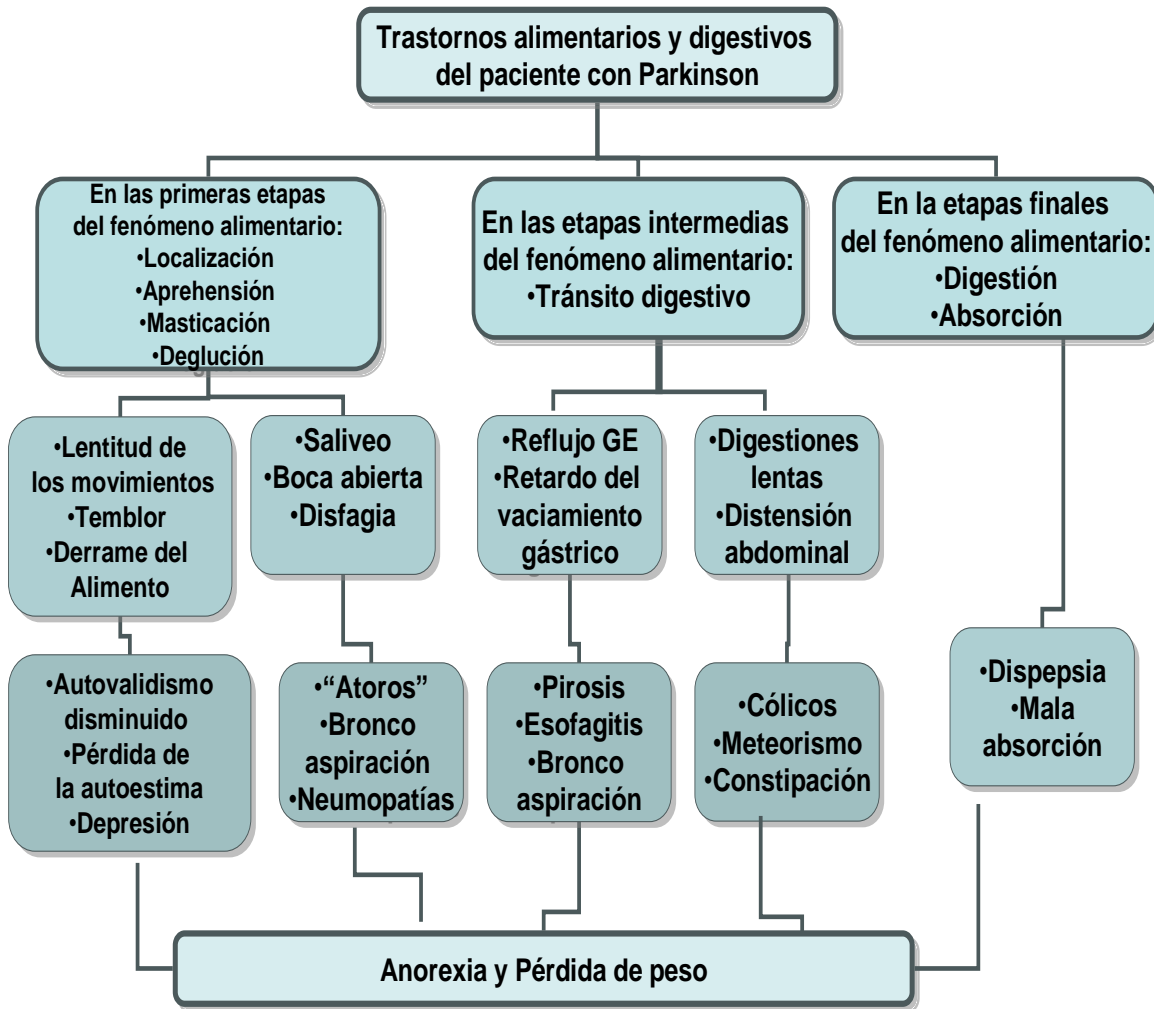
Dentro de los síntomas no motores de la EP, los trastornos gastrointestinales y la repercusión de los mismos sobre el estado nutricional, unido a las interacciones fármaco-nutrientes descritas para la Levo-Dopa, se convierten en aspectos a considerar durante la intervención dietética en el enfermo de Parkinson para el logro de un adecuado apoyo alimentario, nutrimental y metabólico, y una mejor calidad de vida.³⁶ Pero a pesar de la importancia que la atención alimentaria y nutricional tendría para el enfermo de Parkinson, se constatan escasas investigaciones con relevancia sobre el tema, y lo que sería más contraproducente: las recomendaciones vertidas en la literatura se hacen en base a evidencias indirectas, e incluso especulaciones.

Por la influencia que tiene en la evolución del paciente con Parkinson, la respuesta al tratamiento médico, y la calidad de vida, se hace necesario abordar el tratamiento nutricional de la EP bajo un enfoque integral, a fin de optimizar la terapéutica farmacológica, y con ello, su repercusión en el estado de salud del paciente.

Como los trastornos disautonómicos de la EP se atribuyen a alteraciones de estructura y actividad de las neuronas autonómicas, tanto centrales como periféricas, la terapia dopaminérgica pudiera agravar tales trastornos. Los síntomas gastrointestinales son comunes en la EP, especialmente la constipación, que puede afectar al 58% de los enfermos.³³ Por otro lado, la Levo-Dopa sigue siendo un elemento esencial del tratamiento farmacológico de la EP, y la demostración de interferencias de los aminoácidos de origen dietético con la farmacocinética del

medicamento, que resulta en deficiente absorción del mismo, y con ello, empeoramiento de las fluctuaciones motoras y respuesta clínica subóptima,³⁷ reafirma el papel de la nutrición como uno de los aspectos terapéuticos a desarrollar en la EP.

Figura 2. Trastornos alimentarios y digestivos del paciente con enfermedad de Parkinson.



Los beneficios del tratamiento con fármacos, o procedimientos quirúrgicos, son ciertamente limitados en la casi totalidad de los síntomas disautonómicos observados en la EP. A modo de ejemplo: en el caso de la constipación, el uso de la lactulosa, otros laxantes irritativos, e incluso recurrir a opciones como los supositorios o enemas evacuantes, resuelven en escasa medida el problema. Para la disfagia no existe una formulación medicamentosa que contribuya a su mejoramiento[§]. Sucede igual con el enlentecimiento intestinal, ya que de los procinéticos de uso común, la Metoclopramida y la Cisaprida están contraindicados en la EP. Solamente el uso de la

[§] La disfagia puede llevar en casos graves a una gastrostomía como única vía de garantizar una alimentación adecuada y segura.⁴¹⁻⁴²

Domperidona (distribuida bajo el nombre comercial de MOTILIUM®) ha resultado ser parcialmente efectiva.

La Figura 2 relaciona el cortejo sintomático típico de un paciente con EP, como forma de facilitar el planeamiento de las acciones intervencionistas. Se señalan las alteraciones funcionales que repercuten en el fenómeno alimentario desde sus primeras etapas, de tipo conciente y voluntaria, hasta la finalización del proceso donde predominan los trastornos neurovegetativos. Todas estas alteraciones conllevan, como resultado final, al deterioro acelerado del enfermo por la anorexia persistente, la emaciación y la pérdida de peso, que suele ser marcada. Para cada una de las instancias del fenómeno alimentario que se encuentran afectadas, debe existir la correspondiente medida correctora (o en su defecto, paliativa) que ayude a la supervivencia del individuo enfermo, e intente mejorar la calidad de su vida. Estas medidas deben formar parte del apoyo alimentario, nutrimental y metabólico del enfermo de Parkinson, y éste, a su vez, quedar integrado dentro del tratamiento médico del paciente. De todo lo anteriormente dicho se infiere que el abordaje nutricional, tanto en la fase evaluativa como procedural, constituye una arista en la optimización del tratamiento del paciente con Parkinson.

Una vez concluida la fase evaluativa, se inician las conductas relativas al apoyo alimentario, nutrimental y metabólico del paciente con Parkinson. Es importante dejar dicho desde este mismo instante que las acciones intervencionistas deben atemperarse a la etapa propia de la progresión de la EP.

La prescripción dietética en la EP es fundamental en la implementación de la terapia de apoyo nutricional, y constituye, en definitiva, la primera acción intervencionista a realizar en el paciente. La prescripción dietética debe informar no solo sobre la composición nutrimental de la dieta a preparar y servir al enfermo, sino además, sobre la textura y consistencia de los alimentos.

Recuadro 7. Recomendaciones para el aporte de energía y nutrimentos en el enfermo de Parkinson. Las recomendaciones están basadas en un nivel de actividad entre sedentario y ligero.

Sexo	Edad Años	Talla m	Peso Kg	Energía		Proteínas		Grasas g/día	Carbohidratos g/día
				Kcal/día	Kcal/Kg de peso	g/Kg de peso	g/día		
Masculino	31 – 60	1.6	53.8	2309	43	1.29	69	51	393
		1.7	60.7	2432	40	1.20	73	54	413
		1.8	68.8	2563	38	1.13	77	57	436
	≥ 61	1.6	53.8	1887	35	1.05	57	42	321
		1.7	60.7	2013	33	0.99	60	45	342
		1.8	68.8	2146	32	0.95	64	48	365
Femenino	31 – 60	1.6	53.8	1988	37	1.11	60	44	338
		1.7	60.7	2075	34	1.03	62	46	353
		1.8	68.8	2168	32	0.96	65	48	369
	≥ 61	1.6	53.8	1777	33	0.99	57	39	302
		1.7	60.7	1875	31	0.93	60	42	319
		1.8	68.8	1978	29	0.87	64	44	336

Fuente: Referencia [5].

La dieta prescrita debe satisfacer los requerimientos nutrimentales (energía incluida) diarios del enfermo, de forma tal que pueda mantener un peso corporal óptimo durante largos

períodos de tiempo, sostener un nivel de actividad física aceptable como para tolerar la fisioterapia, así como cubrir el gasto energético adicional impuesto por el temblor involuntario y la rigidez postural que presenta el paciente.³⁹⁻⁴²

Existe abundante información sobre las necesidades nutrimentales de sujetos sanos de uno u otro sexo,^{5,38} y las recomendaciones existentes para grupos poblacionales que comparten el sexo y la edad del enfermo pueden emplearse en la estimación de las cantidades nutrimentales a aportar diariamente. No obstante, y a los fines del presente trabajo, se debe hacer notar que las recomendaciones nutricionales son guías para grupos poblacionales con exigencias particulares, y constituyen valores de referencia para la evaluación de la composición nutricional de los alimentos consumidos tanto por poblaciones como individuos, y la elaboración de las guías correspondientes de alimentación.^{5,38}

La prescripción dietética también debe considerar la relación entre los distintos componentes de las grasas alimentarias, y los aportes de líquidos. Las grasas deben constituir entre el 25-30% de la energía alimentaria ofertada diariamente al enfermo de Parkinson. El aporte de grasas alimentarias debería repartirse a partes iguales entre las especies saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas. Es más: se deben ofrecer recomendaciones sobre el balance que debe existir entre los ácidos grasos poliinsaturados de las familias $\omega 3$ y $\omega 6$, respectivamente.⁴³ En consecuencia con ello, la dieta prescrita debe aportar 2,640 mg diarios de ácidos grasos $\omega 3$ (origen vegetal: ácido α -linolénico: 2,200 mg diarios; origen animal: EPA/DPA/DHA: 440 mg diarios); y 3,000 mg diarios de ácidos grasos $\omega 6$ (ya sea en forma de ácido linoleico, ácido γ -linolénico, o ácido araquidónico).⁴³ Se debe tener en cuenta, además, que el aporte suficiente de grasas alimentarias garantiza la satisfacción de los requerimientos diarios de vitaminas liposolubles.

Junto con los alimentos, el enfermo de Parkinson debe consumir diariamente no menos de 1,500 mL de líquidos. Las cantidades totales de líquidos a ingerir dependerán en último instancia del cuadro corriente clínico del paciente. Ciertas condiciones como la fiebre, la presencia de fístulas, o las heridas, pueden incrementar las necesidades hídricas del enfermo. En otras circunstancias, será necesaria la restricción del aporte de líquidos debido a la concurrencia de insuficiencia orgánica crónica, como renal o cardíaca.

Las cantidades prescritas de nutrientes deben transformarse en alimentos a preparar y servir. La elaboración y presentación de los alimentos deben permitir la masticación, deglución y digestión de los mismos por parte del enfermo. Tanto el paciente como el familiar/cuidador deben ser aconsejados en relación con la selección de los alimentos y los modos de elaboración y presentación de los mismos. El paciente se beneficiaría enormemente de la presentación de los alimentos con una textura lo más suave posible, y cortados en pedazos pequeños para asegurar la correcta manipulación y llevado a la boca, así como la masticación y la deglución.

La presencia de disfagia en el enfermo de Parkinson puede obligar a modificar la textura y consistencia de los alimentos que éste consumirá. Llegado el caso, se prepararán alimentos de consistencia blanda, que sean fáciles de masticar, como purés, cremas, batidos, huevo hervido y desmenuzado sobre los alimentos, o batido con ellos; y picadillos de carne.⁴⁴⁻⁴⁵ Las carnes pueden prepararse a modo de "salpicón", esto es: molidas, condimentadas y amasadas con pan o harina de trigo. Si la disfagia fuera marcada, las formulaciones líquidas como las sopas, los caldos, e incluso la leche, se pueden espesar con maicena (léase almidón de maíz).⁴⁴⁻⁴⁵

El apetito del enfermo de Parkinson debe ser estimulado para favorecer el consumo de las cantidades servidas de los alimentos. Para ello, se deben ofrecer, en la misma frecuencia alimentaria, alimentos con diferentes presentaciones, sabores, olores y colores. Se pueden utilizar

abundantes hierbas aromáticas y condimentos naturales para intensificar el sabor de los alimentos.

Se deben crear las condiciones favorables en torno al acto de la alimentación del enfermo de Parkinson, de forma tal que se compensen las limitaciones físicas que le impone la enfermedad, y se maximice la autonomía del mismo durante la ingestión de los alimentos. Se deben emplear soportes individuales, hechos de superficie antideslizante, para la colocación de los platos, los vasos, los cubiertos, y el resto de la vajilla que usará el enfermo. Los cubiertos deben tener mangos grandes y gruesos para asegurar un buen agarre. También se deben usar tazas para el servido de los líquidos que tengan asas amplias, y si es posible, asas dobles, y así, evitar el derrame de los líquidos servidos. Los alimentos deben servirse en platos hondos, que acomodan una mayor cantidad de los mismos, y pueden ser de ayuda para facilitar la alimentación del enfermo de Parkinson. Se debe aconsejar el uso de servilletas para evitar que el paciente se ensucie con los alimentos que pueda derramar sobre su cuerpo mientras come. Si así lo deseara, se le puede recomendar al paciente que utilice pitillos o absorbentes para la ingestión de alimentos líquidos.

Se le debe ofrecer al enfermo suficiente tiempo para comer los alimentos servidos. Es una buena práctica que el paciente no coma en unión de personas que lo hacen muy rápido. No se debe hablar durante la comida para no distraer al enfermo, y se debe evitar el estrés y las tensiones a la hora de comer.

El paciente debe sentarse a comer los alimentos servidos en una silla cómoda, que le ofrezca seguridad y lo mantenga en posición erecta, con la espalda pegada al respaldar. En esta posición se minimizan las posibilidades de que el enfermo derrame los alimentos sobre sí mismo.

Durante la comida el enfermo debe llevarse a la boca pequeños bocados de cada vez. Para ello, los alimentos deben estar cortados de forma conveniente. El paciente debe masticar los alimentos pausadamente, asegurando la correcta trituración y salivación de los mismos. El cuidador debe percatarse que la boca del enfermo esté vacía antes de introducir un nuevo bocado de alimento. Si una vez que el paciente degluta, el cuidador observa que han quedado residuos de alimento en la boca, debe pedirle que degluta nuevamente, tantas veces como sea necesario para vaciar la boca. Al beber los líquidos, el enfermo debe colocar la taza en su lugar después de cada sorbo, y hacer una pequeña pausa ante de repetir el acto de beber.

El enfermo debe realizar 6 frecuencias diarias de comidas, todas ellas de pequeño volumen. Después de cada comida, el enfermo debe permanecer sentado no menos de 30 minutos para facilitar el tránsito del bolo alimenticio por las porciones superiores del tubo digestivo.

En los casos de náuseas y/o vómitos, se debe usar la Domperidona para mejorar el tránsito intestinal de los alimentos. La Domperidona se distribuye bajo el nombre de MOTILIUM®, en forma de jarabe y comprimidos de 10 mg, y se debe administrar 15-20 minutos antes de las principales comidas, para así evitar la ocurrencia de interacciones fármaco-nutrientes como las descritas más arriba. La Domperidona es un bloqueador de los receptores dopaminérgicos D2 en el área postrema del suelo del IV ventrículo. Como no atraviesa la barrera hematoencefálica, este medicamento no causa trastornos extrapiramidales, y por lo tanto, no agrava los síntomas de parkinsonismo del paciente, como sí lo hace la Metoclopramida. Además de todos los efectos señalados, la Domperidona puede ser útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática, ya que inhibe la vasodilatación renal producida por la dopamina periférica, y aumenta el tono simpático.

La constipación observada en el enfermo de Parkinson puede prevenirse mediante la ingestión de cantidades suficientes de líquidos (al menos 1,500-2,000 mililitros diarios) y el consumo diario de 30-35 gramos de fibra dietética insoluble. El aumento de la actividad física también podría ayudar a mejorar el tránsito intestinal, y con ello, el hábito defecatorio. Si estas medidas no fueran útiles, se debe revisar la medicación instalada en el enfermo para retirar los anticolinérgicos en uso. Si fuera necesario, en los casos de constipación grave, la inyección de apomorfina podría reportar alguna utilidad en la evacuación del colon. Los laxantes suaves, como la leche de magnesia, deberían reservarse para cuadros de estreñimiento refractario.

Recuadro 8. Algunos ejemplos de medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

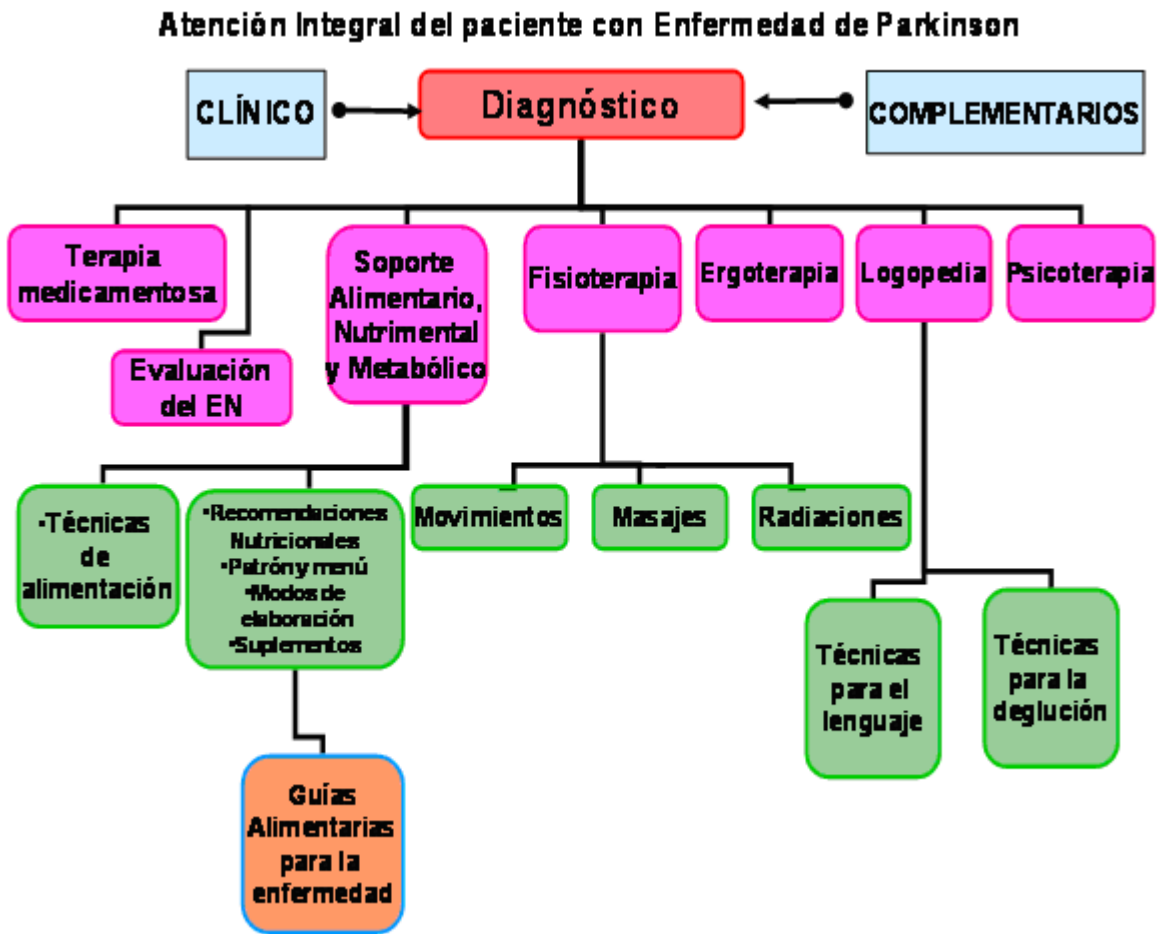
Levo-dopa: Preparaciones de formulación estándar (liberación inmediata):	Levo-dopa/Carbi-dopa (250/25) Sinemet Plus (100/25) Madopar Levo-dopa/Benseragida (200/50)
Levo-dopa: Preparaciones de formulación retardada:	Retard (100/25) Sinemet Retard (200/50) Sinemet Plus
Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina (Parlodel) Pergolide (Pharken) Lisuride (Dopergin) Ropinirole (Requip) Pramipexol (Mirapexín) Apomorfina (Apokinon) Cabergolina (Dostinex)
Anticolinérgicos	Trihexifenidil (Artane) Biperideno (Akineton) Prociclidina (Kemadrenâ)
Amantadina	Amantadina Llorente Amantadina Juventus
Inhibidores de la Mono-Amino- Oxidasa MAO- β	Selegilina (Plurimen) Rasagilina
Inhibidores de la COMT Catecol-O- Metil-Transferasa	Tolcapone (Tasmar) Entacapone (Comtan)

El agravamiento de la disfagia debe preverse en el enfermo de Parkinson. Llegado el caso de que la gravedad de este síntoma afecte la capacidad del enfermo de sostener el estado nutricional mediante la vía oral, se deben considerar opciones de alimentación asistida, como la gastrostomía. La sonda de gastrostomía puede colocarse mediante técnicas percutáneas en un mínimo de tiempo, lo que ahorra molestias tanto al paciente como a la familia.⁴⁰ Una vez colocada, se pueden administrar alimentos modificados en textura y consistencia en horarios preestablecidos para satisfacer las necesidades nutrimentales diarias del enfermo.⁴⁰ Aún hoy se discute el uso de nutrientes enterales, sean éstos genéricos o especializados, en el enfermo de Parkinson. Más allá de cuestiones relativas a costos y/o disponibilidad del producto, lo cierto es que no se tienen resultados convincentes de que el uso de tales nutrientes contribuye en algo a mejorar la calidad de vida del enfermo de Parkinson y/o alterar el curso de la enfermedad, y la utilidad de los mismos podría justificarse en casos puntuales, cuando se hace imprescindible

solucionar algún evento agudo en la evolución de la enfermedad, como las infecciones respiratorias, por mencionar alguno.⁴⁴⁻⁴⁵ Otras medidas de repleción nutricional, como la Nutrición parenteral, plantearían demasiados riesgos de complicaciones para el paciente con Parkinson, antes que beneficios, y por lo tanto, deben ser evitadas.

Como quiera que aún con las medidas apuntadas, el riesgo de ingresos nutrimentales deficientes es siempre permanente, el paciente de Parkinson debe recibir suplementación vitamina-mineral diaria a fin de compensar las deficiencias que puedan presentarse.

Figura 3: Programa de acciones para la atención integral del paciente con Parkinson.



El equipo médico debe considerar medidas individualizadas en casos de pacientes con EP en los que concurren Diabetes mellitus, dislipidemias, obesidad, hipertensión arterial, u otra manifestación del Síndrome metabólico asociado al peso excesivo, o cualquier otra enfermedad metabólica que así lo requiera. La prescripción dietética se ajustará a las características de las enfermedades concurrentes en el enfermo, y la medicación establecida, y así debe quedar registrada en la Historia clínica del mismo.

El empeoramiento de la respuesta del paciente al tratamiento con la Levo-dopa podría reflejar la existencia de interacciones fármaco-nutrientes. En tales situaciones, la redistribución del ingreso proteico diario podría aminorar la intensidad de las mismas. En correspondencia con

ello, se ha recomendado que el 15% del aporte proteico se haga en las frecuencias del desayuno y almuerzo, y el 85% restante en el momento de la cena.

Se debe verificar el cumplimiento de las medidas de intervención alimentaría, nutricional y metabólica implementadas en el enfermo de Parkinson periódicamente. Se recomienda que no deben transcurrir más de 4 semanas entre los encuentros del enfermo con el equipo médico de asistencia.

El equipo médico de asistencia debe estar atento a la medicación instalada en el enfermo de Parkinson, a fin de anticipar la ocurrencia de interacciones fármaco-nutrientes. Existe consenso que el tratamiento farmacológico debe comenzar tan pronto el paciente comienza a experimentar incapacidad funcional. El objetivo de la medicación no es eliminar todos los síntomas y signos, lo cual puede que no sea posible, o requerir altas dosis de medicación, sino mantener una situación funcional aceptable durante el mayor tiempo posible. Luego, cualquier plan de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica que se adopte debe tener en cuenta la medicación corrientemente instalada en el enfermo de Parkinson.

Recuadro 9. Temas propuestos en el Plan educativo para los familiares/cuidadores del enfermo.

Tema	Modo de comunicación	Ejecutante
¿Qué es una dieta normal y balanceada? Componentes de la dieta	Conferencia	Nutricionista
Fenómeno alimentario. Trastornos observados en el enfermo de Parkinson	Conferencia	Nutricionista
Modos de afrontar las limitaciones existentes en el fenómeno alimentario mediante técnicas de alimentación	Dinámica de grupo	Nutricionista Enfermera
Preparaciones culinarias	Dinámica de grupo	Nutricionista
Fomento de la autonomía y validismo del enfermo de Parkinson	Conferencia	Psicólogo

En este acápite se han expuesto las acciones contempladas en un esquema de apoyo alimentario, nutrimental y metabólico propuesto para el enfermo de Parkinson. Se vuelve a insistir en el carácter interdisciplinario de las mismas, y la natural integración con el resto de las acciones médico quirúrgicas a conducir en el enfermo. La Figura 3 muestra tal integración.

Educación alimentaria y nutrimental del enfermo y los familiares: Como enfermedad crónica, debilitante e invalidante que es, se hace necesario preparar al enfermo de Parkinson y los familiares para las etapas que puedan presentarse durante el curso de la enfermedad. Se debe hacer énfasis que el cuidado del enfermo de Parkinson puede exigir dosis importantes de tiempo y energía humana, y que la mejor respuesta al tratamiento que se adopte siempre dependerá de la red familiar de sostén que tenga el enfermo.

Las acciones educativas deben estar orientadas tanto al enfermo como los familiares, y deben quedar incluidas en un “Plan educativo sobre aspectos de alimentación y nutrición dirigido a enfermos de Parkinson y cuidadores” que contenga orientaciones, mensajes y experiencias a enfermos y cuidadores que mejoren el enfrentamiento al proceso de la enfermedad. El plan debe tener en cuenta también principios bioéticos para no dañar la integridad y la dignidad del paciente con Parkinson, y resguardar la soberanía y cohesión de la familia del enfermo.

El Plan educativo propuesto en este Anexo no solo cubre los aspectos propios del cuidado y medicación del enfermo de Parkinson, sino también se extiende en la educación e instrucción

de los familiares en la preparación y servido de los alimentos recomendados al enfermo, y la observancia de prácticas para observar el mayor validismo posible durante la alimentación del mismo. El Plan educativo se debe ejecutar a modo de conferencias, dinámicas de grupo y clases prácticas; y el comunicador debe procurar siempre emplear un lenguaje claro y exacto, y a la vez ameno, de forma tal que los mensajes a transmitir sean incorporados tanto por el enfermo como por los familiares/cuidadores.

La conducción de este Plan educativo no es posible con la única participación del nutricionista. Para lograr su ejecución exitosa se necesita el concurso de todos los profesionales involucrados en la atención del enfermo de Parkinson, como el médico de asistencia, la enfermera, el fisioterapeuta, el logopeda, y el psicólogo, entre otros, quienes, a su vez, deben capacitarse concienzudamente en temas de alimentación y nutrición, desde los concernientes a las etapas cefálicas y conscientes del fenómeno alimentario, con todas sus mecanismos inhibidores y facilitadores; hasta las afectaciones más complejas de los mecanismos digestivos y absorptivos que puedan ser susceptibles de mejoras con acciones terapéuticas.

Recuadro 10. Temas propuestas en el Plan educativo para el enfermo de Parkinson.

Tema	Modo de comunicación	Ejecutante
Técnicas de masticación y deglución	Clase práctica para el paciente	Logopeda
Técnicas de alimentación	Clase práctica para pacientes y cuidadores	Nutricionista Fisioterapeuta

Se deben aprovechar las sesiones de fisioterapia para la capacitación del paciente en las técnicas de alimentación. Se debe observar los rituales del enfermo durante el acto de comer, y corregirlos de forma tal que se asegure la máxima ingestión posible de los alimentos. La presencia del familiar podría resultar en un intercambio dinámico. En todo momento debe observarse el respeto a la dignidad y la soberanía del enfermo. Se debe recordar que está afectado de una enfermedad que pone en riesgo su vida como la llevaba hasta ese momento. Debe evitarse la fatiga del paciente, el bochorno o la vergüenza durante la clase de capacitación.

VI. CONCLUSIONES

Este Protocolo de Intervención pretende abarcar la casi totalidad de las problemáticas presentes en la atención al enfermo de Parkinson en lo concerniente a los procesos de alimentación y nutrición, y el papel determinante de los mismos en el sostén del estado nutricional, y por ende, en la calidad de vida y la evolución del enfermedad. Múltiples incongruencias y dificultades pueden surgir en el transcurso de la puesta en práctica del mismo, pero solo con su ejecución se podrá lograr su perfeccionamiento. De la contribución de todos los involucrados en la atención integral del enfermo de Parkinson surgirán ideas renovadoras hasta alcanzar una atención de excelencia.

Se concluye que:

1. El apoyo alimentario, nutrimental y metabólico del enfermo de Parkinson debe ser protocolizado, y para ello se propone este instrumento, que facilitará la ejecución y diseminación.
2. El deterioro nutricional del enfermo de Parkinson evidencia la necesidad de incrementar la educación alimentaria, nutrimental y metabólica del propio enfermo y los cuidadores.

3. El individuo enfermo y su familia pueden exhibir malos hábitos alimentarios en las etapas previas a la manifestación de la enfermedad, las que deben ser identificadas y corregidas para que no afecten el tratamiento integral de la EP.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda la diseminación de este Protocolo de intervención a todos los centros asistenciales del país que contemplen la atención a enfermos de Parkinson.

VIII. COLABORADORES

Lic. Marta Gorris González (CIREN), Lic. Marta Beatriz Pérez Santana (INN), Dra. Ivón Pedroso Ibáñez (CIREN), Dr. Mario Álvarez Sánchez (CIREN), Dr. Lázaro Álvarez González (CIREN), Dr. Enrique Michel Esteban Hernández (INN), Lic. Deimy Reconde Suárez (CIREN), Lic. Yolanda Aguilera Martínez (INN), Lic. Maribel Caballero Riverí (INN), Dra. Gloria Lara Fernández (INN), Dr. Alexis Soto Lavastida (INN), Dra. Yamilet M López Pérez (INN), Lic. Marlene Maya López (INN).

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anónimo. La Enfermedad de Parkinson. En: El Manual Merck. Décima Edición en español. Ediciones Harcourt SA. Madrid: 2008.
2. Kulisevsky Bojarski J. Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología. Barcelona: 2007.
3. James WPT. Introduction: The challenge of adult chronic energy deficiency. Eur J Clin Nut 1994;48(Suppl 3):1-9.
4. Hermelo Treche M, Amador García M. Indicadores bioquímicos para la evaluación del estado de nutrición. FACES Facultad de Ciencias Económicas y Sociales. Universidad Central de Venezuela. Caracas: 1993.
5. Hernández Triana M, Porrata Maury C, Jiménez Acosta S, Rodríguez Suárez A, Carrillo Farnés O, García Uriarte A et al. Recomendaciones nutricionales para la población cubana. Cámara del Libro. La Habana: 2009.
6. Santana Porbén S. Evaluación nutricional. En: Nutrición asistida: ¿Cómo, cuándo y por qué? Memorias de un Simposio. IX Congreso Latinoamericano de Nutrición Parenteral y Enteral. Junio 26 del 2003. La Habana.
7. James WPT, Francois P. The choice of cut-off points for distinguishing normal body weights from underweight or chronic energy deficiency in adults. Eur J Clin Nut 1994;48(Suppl 3):179-84.
8. Anónimo. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de un grupo de estudio de la OMS Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos N° 797. Ginebra: 1990.
9. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Martínez González C y Salas Ibarra AM. Grupo de Apoyo Nutricional Hospitalario: Diseño, composición y programa de actividades. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2000;14:55-64.

10. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Martínez González C. Implementación del grupo de apoyo nutricional en el Hospital clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Ciudad de La Habana. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2000;14:134-40.
11. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13:187-96.
12. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. Movement Disorders 2007;30:778-84.
13. Brooks DJ, Doder M. Depression in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2001;14:465-70.
14. Edwards L, Quigley EM, Hofman R, Pfeiffer RF. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18 months follow-up study. Movement Disorders 1993;8:83-6.
15. Abbott RD, Petrovich H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson disease. Neurology 2001;7:456-62.
16. Ashraf W, Pfeiffer RF, Pak Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson disease: objective assessment and response to psyllium. Movement Disorders 1997;12:946-51.
17. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson disease: association between decreased water intake and constipation. J Neurol 2004;251(Suppl 7):v118-v123.
18. González Pérez TL, Marcos Plasencia LM. Fenómeno alimentario y fisiología del subsistema digestivo. Editora Política. La Habana: 2008.
19. Brenner M, Zifko U: Alimentación correcta en la enfermedad de Parkinson. Merz+ Co. GmbH & Co. Frankfurt/Main: 1999.
20. Barreto Penié J. Creación y desarrollo de un Grupo de Nutrición clínica aplicado a las instituciones hospitalarias. Tesis de Maestría en Nutrición en Salud Pública. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 1996.
21. Berdasco A. Body mass index values in the Cuban population. Eur J Clin Nutr 1994;48 (Suppl 3):155-64.
22. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field method. International Biological Program. Handbook No. 9. Oxford Blackwell Scientific Publications. London:1969. pp 3-16.
23. Berdasco Gómez A. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. Rev Cub Aliment Nutr. 2002;16:146-52.
24. Anónimo. Rowett Research Institute. Body mass index: An objective measure for the estimation of chronic energy deficiency in adults. Adardeen. pp 14-23.
25. Berdasco A, Romero JM. Analysis and interpretation of Cuban adult anthropometry based on some classification variables. FAO United Nations Organization for Food and Agriculture. Nutrition Consultants Report Series No. 88. Rome: 1992.
26. Albala C, Bunout D, Carrasco F. Evaluación del estado nutricional en el anciano. En: Guías de Alimentación para el Adulto Mayor (Editores: Castillo CL, Uauy, RD, Atalah E). Ministerio de Salud de Chile. Santiago de Chile: 1999. pp 37-52.
27. James WPT, Mascie-Taylor GCM, Norgan HG, Bistriam BR, Shetty PS, Ferro-Luzzi A. The value of arm circumference measurements in assessing chronic energy deficiency in Third World adults. Eur J Clin Nutr 1994;48:833-94.
28. Berdasco A, Romero JM. Características físicas de los adultos cubanos de zonas urbanas y rurales: circunferencia del brazo, pliegues grasos tricúspital y subescapular. RCAN Rev Cubana Alim Nutr 1992;6:32-43.
29. Kennedy RL et al. Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004;7:3-9.

30. Dr. José Obeso. Neurólogo de la Clínica Universitaria de Navarra y neurocientífico del CIMA Centro de Investigación Médica Aplicada. Navarra. España. Comunicación personal.
31. Truong DD, Wolters EC. Recognition and management of Parkinson's disease during the premotor (prodromal) phase. *Expert Rev Neurother* 2009;9:87.
32. Zesiewicz T, Evatt ML. Potential influences of complementary therapy on motor and non-motor complications in Parkinson's disease. Parkinson Research Foundation. Department of Neurology. University of South Florida. Miami: 2009. pp 818-20.
33. Olanow WC et al. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009;72(Suppl 4):S1-S136.
34. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: Clinical features and detection strategies. 2009. Epub ahead of print. DOI: 10.1002/mds.22403. Disponible en: <http://www.interscience.wiley.com>. Fecha de última visita: 13 de septiembre del 2009.
35. Merello M. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2008;47: 261-70.
36. Barichella M et al. Major nutritional signs in the management of Parkinson's disease in the Parkinson Institute. *Movement Disorders* 2009; 1-14. Instituti Clinici di Perfezionamento. Milano, Italy.
37. Barichella M et al. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson Disease. *Movement Disorders* 2006;21:1682-7.
38. Hernández Triana M. Recomendaciones nutricionales para el ser humano. Actualización. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004;23:266-92.
39. Porrata Maury C, Hernández Triana M, Argüelles Vázquez JM. Recomendaciones nutricionales y guías alimentarias para la población cubana. La Habana: Pueblo y Educación. La Habana: 1997.
40. De la Torre E. Nutrición enteral en el paciente grave. Editorial Científico Técnica. Barcelona: 1990.
41. Jiménez S, Díaz ME, Barroso I, Bonet M, Cabrera A, Wong I. Estado nutricional de la población cubana adulta. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2005;11:18-26.
42. WHO/FAO. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Draft. WHO World Health Organization. Geneva: 2002.
43. Proceedings of an International Workshop on the current status of omega-3 fatty acid nutrition. NIH National Institutes of Health. Washington DC: 1999.
44. Vivanti P, Campbell KL, Suter MS, Hannan-Jones MT, Hulcombe JA. Contribution of thickened drinks, food and enteral and parenteral fluids to fluid intake in hospitalised patients with dysphagia. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:148-55.
45. Anónimo. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age and Ageing* 2006;35: 614-18.