

MARCO TEÓRICO DEL PRESENTE PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) se presenta clínicamente como una combinación de síntomas y signos derivados de la destrucción progresiva de las neuronas motoras superiores (localizadas en la corteza cerebral) e inferiores (situadas en el tronco del encéfalo y médula espinal).¹ Se creía inicialmente que la ELA era una enfermedad pura de la motoneurona, pero actualmente se reconoce que existe degeneración neuronal en otras regiones de la corteza cerebral, circunstancia que puede complicar el espectro clínico.

Los síntomas y signos típicos de la ELA son la debilidad muscular, la hiperreflexia osteotendinosa y la espasticidad debido a la degeneración progresiva de las neuronas motoras superiores; junto con la amiotrofia y las fasciculaciones como reflejo de la afectación de las neuronas motoras inferiores y la subsecuente denervación muscular.² Cualquier grupo muscular puede verse afectado en la ELA, y la enfermedad se extiende progresivamente de unas regiones musculares hacia otras siguiendo un patrón relativamente predecible.

En función de la localización, la extensión y la velocidad de destrucción de las neuronas, se distinguen distintas formas de presentación clínica de la ELA.³ La forma más frecuente de la enfermedad (y que se presenta en el 80 % de los casos) es la debilidad asimétrica de los miembros, pero que afecta fundamentalmente a las manos, y dificulta la manipulación de objetos cotidianos como botones y monedas; y a los pies, con dorsiflexión inicial que es seguida después por dificultad progresiva para levantarse de una silla sin ayuda y subir escaleras, entre otras actividades de la vida diaria. En el 20 % restante de los casos, los pacientes se presentan con síntomas iniciales de afectación bulbar, principalmente disartria y disfagia. La disfagia aislada, sin disartria, es excepcional.

Aunque la mayoría de los pacientes ELA no presentan demencia (y en caso de existir ésta sería a predominio frontotemporal), en casi la mitad de ellos pueden detectarse grados variables de deterioro cognitivo.⁴ La labilidad emocional es muy frecuente en la forma bulbar de la ELA.

La forma y velocidad de progresión de la ELA son variables entre los individuos afectados, pero la enfermedad empeora progresivamente hasta la muerte sin que en el transcurso ocurran ni “brotes” ni remisiones.

La insuficiencia ventilatoria constituye la causa más frecuente de muerte entre los pacientes ELA, pero rara vez se presenta como el primer síntoma de la enfermedad, y ello solamente ocurre en el 5 % de los pacientes ELA.⁵ No obstante, la insuficiencia ventilatoria puede aparecer en cualquier momento durante la evolución de cualquiera de las formas de la ELA. En consecuencia, la capacidad vital forzada (CVF) es uno de los factores pronósticos de la evolución de la ELA en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y se utiliza para evaluar la progresión de la enfermedad.

La supervivencia promedio del paciente ELA suele ser de entre 3 – 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad, aunque casi la décima parte de los pacientes ELA puede sobrevivir durante más de 10 años.⁶

Sobre la repercusión alimentaria y nutricional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

La ELA, como enfermedad neurológica degenerativa, ejerce un importante impacto sobre el estado nutricional. Dependiendo de la construcción de caso utilizada en la encuesta epidemiológica, la prevalencia de la desnutrición asociada a la ELA varía entre el 16 – 55 %.⁷

Por sí mismo, la desnutrición afecta negativamente la fuerza muscular y la inmunidad del paciente ELA, y suele acelerar el curso evolutivo de la enfermedad. La desnutrición es entonces uno de los factores predictores independientes de la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados por la ELA.⁸⁻⁹ Asimismo, la desnutrición (junto con la deshidratación) es otra de las causas de muerte en la ELA.⁸⁻⁹

Son varios los factores implicados en la etio- y la fisio-patogenia de la desnutrición secundaria | asociada a la ELA, y suelen recorrer desde la disminución de las cantidades ingeridas de alimentos que se requieren para sostener el estado nutricional del paciente debido a la disfagia, la hiporexia, la sialorrea, y la depresión (entre otros factores); hasta el incremento en el gasto energético causado tanto por la resistencia aumentada a la insulina y la inflamación y/o eventos sobreañadidos como la neumonía. En más del 70 % de los pacientes ELA se han registrado ingresos energéticos disminuidos.¹⁰

La disfagia orofaríngea es el principal determinante en la aparición de la desnutrición asociada | secundaria a la ELA, afecta a más del 80 % de los pacientes, y puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, independientemente de la forma de presentación clínica.¹¹ La disfagia puede aparecer también como síntoma inicial en la forma bulbar de la ELA.¹²

La ELA afecta tanto la seguridad como la eficacia de la deglución.¹³ En algunos casos de ELA el primer signo de disfagia es la pérdida progresiva de peso, pero lo más frecuente es que el paciente ELA refiera episodios de atragantamiento y cambios en la voz después de comer como los primeros síntomas de la enfermedad. La seguridad de la deglución se ve agravada por la dificultad del paciente para toser y/o aclarar los restos de alimentos que pueden quedar en la garganta.

Los pacientes ELA refieren salivación excesiva que pudiera confundirse con la sialorrea.¹⁴ La salivación excesiva se produce por la acumulación de saliva en la boca del paciente que no es deglutida efectivamente debido a la afectación de la musculatura facial y faríngea. Las cantidades excesivas de saliva entorpecen la alimentación del paciente ELA e incrementan el riesgo de aspiraciones.

La afectación de la musculatura de las manos y los brazos añade otras dificultades al proceso de alimentación en el paciente ELA.¹⁵ Así, el enfermo puede verse afectado en la preparación de las comidas y el manejo de los cubiertos, y de esta manera, en la capacidad de alimentarse por sí mismo. La debilidad de los grupos musculares del tronco superior y el cuello puede ocasionar problemas adicionales para que la cabeza permanezca en una posición fija, y que el cuerpo adopte una posición erecta.¹⁶

La constipación (léase también estreñimiento) es frecuente en el paciente ELA, e introduce disconfort adicional.¹⁷ La constipación se origina primariamente de la dismotilidad cólica secundaria a las disautonomías que la ELA causa. La constipación también puede perpetuarse por

los cambios que se introduzcan en la dieta regular del paciente ELA, y la reducción en las cantidades ingeridas diariamente de agua y fibra dietética.

Las disautonomías causadas por la ELA se extienden al retraso del vaciamiento gástrico, lo que provoca a su vez saciedad precoz, sensación de repletéz, y reflujo gastroesofágico.¹⁸ Todos estos eventos terminan por afectar las cantidades de alimentos que el paciente ELA debe ingerir diariamente para satisfacer sus requerimientos energéticos.

Sobre la evaluación del estado nutricional

Se ha alcanzado consenso entre expertos y profesionales en virtud del cual, independientemente de la enfermedad de base, en todo paciente se debe completar un ejercicio exhaustivo de evaluación nutricional y reconstrucción de la composición corporal en el momento del diagnóstico definitivo de la condición primaria. De esta manera, el diagnóstico nutricional serviría para la elaboración de inferencias sobre la repercusión nutricional de la enfermedad y la probable evolución del paciente si las deficiencias nutricionales encontradas no son intervenidas apropiadamente.

En el caso de la ELA, la evaluación del estado nutricional del paciente debe completarse como parte del diagnóstico integral de la enfermedad, habida cuenta de que la desnutrición es un importante factor predictor de la mortalidad.⁸⁻⁹ La evaluación nutricional debe también realizarse de forma periódica (como mínimo cada 3 meses) en cada encuentro posterior con el equipo de salud, a fin de detectar lo más temprano posible las posibles carencias nutricionales.¹⁹ Una pérdida de peso mayor del 5 – 10 %, tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo de la enfermedad, supone un incremento de un 30 – 50 % en el riesgo de muerte.²⁰ Por cada pérdida del 5 % del peso corporal la probabilidad de morir aumenta entre un 14 y un 30 %.²⁰ Asimismo, un índice de masa corporal (IMC) < 18.5 kg.m⁻² incrementa el riesgo relativo de muerte del paciente ELA.²¹⁻²³ Cada punto de descenso en el IMC incrementa el riesgo de morir entre un 9 – 20 %.²¹⁻²³

Todo protocolo de evaluación nutricional que se conduzca en el paciente ELA debe incorporar la reconstrucción de la composición corporal y la estimación del tamaño de la masa muscular esquelética (MME) y la masa magra corporal mediante técnicas de antropometría y bioimpedancia eléctrica (BIE).²⁴ El equipo de salud podría así identificar tempranamente la creciente disminución de la MME para actuar consecuentemente. El ángulo de fase: un indicador bioeléctrico relacionado con la constancia de la masa magra corporal, se ha empleado en la construcción de pronósticos sobre la evolución del paciente.²⁴

El tamaño de la MME también podría estimarse de la excreción urinaria de creatinina si se tiene en cuenta que el músculo esquelético contiene el 98 % de las cantidades corporales de este analito. Una excreción urinaria de creatinina disminuida (< 80 % del esperado para el sexo, la edad y la talla del sujeto) apuntaría hacia una reducción significativa del tamaño de la MME.

La evaluación del tamaño de la MME debería acompañarse de indagaciones sobre la funcionalidad de la contracción muscular, y del diafragma con particular interés. La realización de pruebas espirométricas en el paciente ELA serviría entonces para evaluar la funcionalidad del diafragma, y por extensión de los músculos auxiliares de la respiración.

Por su parte, la evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente ELA ayudaría en la documentación del estado de la síntesis hepática de proteínas secretorias, la presencia de estados proinflamatorios y de resistencia a la insulina, y de hipertrigliceridemias y otras dislipidemias.

No obstante lo expuesto en párrafos anteriores, las recomendaciones avanzadas en otros escenarios sobre el completamiento de los ejercicios de evaluación nutricional deben amoldarse a la realidad y la dinámica de la atención médica en Cuba. Hasta la próxima revisión, se recomienda que la evaluación del estado nutricional del paciente ELA se complete en el momento del diagnóstico inicial, primero; y después de acuerdo con la evolución del enfermo y en cada encuentro del paciente ELA y sus familiares con el equipo médico.

Sobre los requerimientos nutrimentales en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Varios autores han señalado la existencia de situaciones de hipermetabolismo e hipercatabolismo en los pacientes ELA.²⁶⁻²⁷ En la mayoría de los trabajos publicados, el gasto energético de los pacientes ELA es superior al esperado.²⁸⁻³⁰ Alrededor del 50 % de los enfermos presentan un aumento del gasto energético basal en el momento en que se hace el diagnóstico, y este aumento se mantiene constante a lo largo de toda la enfermedad.²⁸⁻³⁰ El incremento en el gasto energético basal se contrapone con la reducción en el tamaño de la MME que la ELA produce en el enfermo. Si se acepta que la MME representa la mitad de la masa corporal magra (léase también libre de grasa), y que ésta, a su vez, es el principal determinante del gasto energético del sujeto en condiciones basales, entonces el hipermetabolismo encontrado en los pacientes ELA sugiere la concurrencia de otros eventos moleculares y celulares que la enfermedad despierta.

En efecto, en los pacientes ELA se han descrito eventos de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo aumentado, estados proinflamatorios, y resistencia incrementada a la insulina: eventos todos que pueden explicar (al menos en parte) el hipermetabolismo encontrado.³¹ Al incremento documentado en el gasto energético basal hay que añadirle el aumento en el gasto metabólico derivado de las fasciculaciones, las infecciones intercurrentes, y el uso de los músculos auxiliares de la respiración debido al deterioro del trabajo respiratorio.³¹ Sumadas, todas estas influencias conducen a hipermetabolismo, hipercatabolismo, y proteólisis muscular; las que a su vez agravan el deterioro corporal y nutricional del enfermo ELA, y lo colocan en riesgo incrementado de complicaciones y muerte.³²⁻³³

El hipermetabolismo asociado a la ELA se reconocería mediante el uso de técnicas de calorimetría indirecta y el correspondiente cálculo del cociente respiratorio (CR).³⁴⁻³⁵ Un gasto energético basal (GEB) ≥ 110 % de las esperadas para el sexo, la edad y la talla, y/o un CR > 1.0 apuntarían hacia la presencia de estados de hipermetabolismo.

El hipercatabolismo también podría reconocerse en el paciente ELA mediante la determinación de la excreción del nitrógeno ureico urinario (NUU). Tradicionalmente la excreción del NUU se determina mediante el ensayo de las concentraciones de urea presentes en una colección de 24 horas de orina. Se han propuesto ecuaciones predictivas de la excreción del NUU a partir del índice Urea-Creatinina propio de una muestra matutina de orina.

Como se ha dicho en párrafos precedentes, el gasto metabólico en el estado de reposo está aumentado en la mitad de los pacientes ELA. A ello contribuyen tanto las consecuencias de la denervación motora y las disautonomías, como los cambios que la enfermedad introduce en la capacidad del paciente para sostener el estado nutricional por sí mismo, sin ayuda de terceros, mediante la ingestión oral de alimentos. La estimación de los requerimientos nutrimentales (energía incluida) es entonces esencial en la planificación de los regímenes alimentarios que se prescriben a los pacientes ELA, así como en el diseño e implementación de los esquemas de apoyo nutricional y nutrición artificial.

Los requerimientos nutrimentales pueden ser estimados mediante ecuaciones predictivas que han sido desarrolladas a lo largo de los años. Estas ecuaciones se derivan del conocimiento del gasto metabólico del sujeto en condiciones de reposo que se obtiene mediante técnicas de calorimetría indirecta, y se ajustan según el sexo, la edad, la talla y el peso corporal. Entre estas ecuaciones se suelen mencionar las propuestas por Harris y Benedict (1919)³⁶⁻³⁷ y Schofield (1985).³⁸

No obstante, se hace notar que estas ecuaciones predictivas presuponen un estado nutricional preservado del sujeto. Desviaciones del estado nutricional presente del paciente ELA respecto del esperado pueden trasladarse a sesgos importantes en los requerimientos nutrimentales estimados.³⁹ En definitiva, cualquier estrategia de estimación de los requerimientos nutrimentales debe garantizar el logro de las metas nutrimentales, un peso corporal adecuado para la talla, y la paliación (o si ello no es posible, la minimización) de la pérdida de peso que pueda haber ocurrido en el paciente ELA. Asimismo, la estrategia que se siga para la estimación de los requerimientos nutrimentales en el paciente ELA debe asegurar la preservación de los tejidos magros y la masa muscular esquelética.

Siempre se ha de hacer notar que los requerimientos nutrimentales del paciente ELA no permanecen estáticos, y deben ser revisados en cada encuentro con el enfermo, ante cada etapa en la evolución de la enfermedad, y en caso de cualquier evento agudo sobreañadido.

Sobre la prescripción dietoterapéutica en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

La prescripción dietoterapéutica debe ser la primera intervención nutricional en los pacientes ELA, pero debe adecuarse a la etapa de progresión de la enfermedad y la capacidad del paciente de alimentarse por sí mismo o con ayuda de terceros.⁴⁰

El menú alimentario que se le prepare y se le ofrezca al paciente ELA debe ser variado a la vez que equilibrado, y palatable. La textura y consistencia de los alimentos se adecuarán al estado de las funciones masticatoria, salivatoria y deglutatoria del paciente ELA. La constipación puede ser paliada mediante una mayor presencia de fuentes alimenticias de fibra dietética insoluble como las frutas enteras, los vegetales enteros, y las leguminosas.

Dadas las características clínicas del paciente ELA, y la repercusión de la enfermedad, es aconsejable incrementar la densidad energética y nutrimental de los alimentos que se le sirvan. Para ello, se recomienda el uso de aceites vegetales, leche en polvo, crema de leche, yogurt, y huevo, entre otros alimentos.

La prescripción dietoterapéutica puede ser una oportunidad para la implementación de paradigmas de Farmacoimmunonutrición.⁴¹ En tal sentido, podría recomendarse una mayor presencia de alimentos elaborados con soja para un aporte superior de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. La restricción de la fritura como método de cocción de los alimentos sería otra forma de paliar el estrés oxidativo y la inflamación que puedan estar presentes en el paciente ELA. Igualmente, la resistencia a la insulina debería ser manipulada mediante el aseguramiento del equilibrio entre los glúcidos refinados (como los disacáridos) y los carbohidratos complejos.

Sobre la suplementación vitamino-mineral en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Se anticiparía que la satisfacción de las necesidades nutrimentales diarias mediante un menú alimentario completo, balanceado, equilibrado y variado no ameritaría intervenciones nutricionales adicionales como la suplementación vitamino-mineral (SVM). Sin embargo, se ha

reconocido en años recientes que la SVM podría servir varios propósitos, entre ellos, ayudar al paciente ELA a satisfacer los requerimientos de micronutrientes como las vitaminas liposolubles, C y del complejo B; y minerales como el zinc y el cobre; y lograr un tenor antiinflamatorio y antioxidante superior para contrarrestar efectivamente el hipermetabolismo asociado a la ELA mediante el uso de suplementos de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$, carnitina, ubiquinona y coenzima Q (CoQ).⁴¹ La SVM también serviría para aportar otros compuestos químicos como la creatina que contribuirían a la mejoría de la funcionalidad muscular.⁴¹ Quedaría entonces por definir los suplementos, las dosis y la duración del tratamiento suplementario antes de la elaboración de las correspondientes recomendaciones.

Sobre la nutrición enteral en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

La nutrición enteral (NE) debería ser considerada como una intervención nutricional en los pacientes ELA cuando no se satisfacen los requerimientos nutrimentales y/o cuando se comprueba pérdida de peso y/o disminución de la MME a pesar de que la figura dietoterapéutica prescrita aporte ≥ 95 % de los requerimientos.⁴²⁻⁴³ La NE también se prescribiría en caso de que aparecieran nuevos eventos en la evolución de la ELA que coloquen al paciente en riesgo incrementado de desnutrición.

Los esquemas NE se pueden administrar por vía oral como regímenes ancilares de la prescripción dietoterapéutica. En estos esquemas las cantidades de nutrimentos (energía incluida) administrados diariamente representarían hasta el 30 % de los requerimientos nutrimentales. Se pueden diseñar e implementar esquemas NE que aporten el 100 % de los requerimientos nutrimentales estimados, pero podrían inducir al paciente ELA a la monotonía y la transgresión.

Si la disfagia presente en el paciente ELA progresara hasta el punto de afectar la viabilidad de la vía oral, se discutiría la colocación de un acceso enteral para la infusión de los nutrientes. Se dispone de varias opciones, que recorren desde las sondas nasointerales hasta las ostomías. En este punto, se hace notar que, una vez que se presenta, la disfagia progresa sin pausas, por lo que la discusión giraría en torno a la colocación de una gastrostomía (de preferencia) mediante técnicas mínimamente invasivas como la endoscopia percutánea.

La NE serviría para sostener el estado nutricional del paciente ELA, y permitirle beneficiarse de los programas de rehabilitación neuromotora que se conduzcan para la preservación de habilidades motoras.⁴⁴⁻⁴⁶ La NE también serviría para prolongar la expectativa de vida del paciente ELA.⁴⁴⁻⁴⁶ Sin embargo, la NE no modifica el pronóstico de la enfermedad neurodegenerativa.⁴⁷

Sobre la nutrición parenteral en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

La nutrición parenteral (NP) es una modalidad de apoyo nutricional tecnológicamente demandante, y solo debería ser implementada en aquellos pacientes ELA en los cuales los esquemas NE se muestran incapaces de lograr las metas nutrimentales propuestas debido a la progresión de la enfermedad y/o el incremento en el hipermetabolismo.⁴⁸ La NP también se considera en aquellos pacientes ELA que se presentan con una insuficiencia ventilatoria que les impide alimentarse adecuadamente.

La colocación y mantenimiento de la vía de acceso venoso son primordiales en la efectividad de los esquemas NP, y se debe tener un cuidado extra en la selección del territorio venoso, el acceso venoso a colocar, la técnica de colocación del acceso, y la adherencia a los protocolos de desinfección y cuidado del acceso venoso.

De forma similar a lo anotado más arriba con los esquemas NE, la NP pudiera prolongar la expectativa de vida del paciente ELA, pero no modificará en lo absoluto el pronóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang X, Ji Y, Wang W, Zhang L, Chen Z, Yu M; *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis: Molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies. *Antioxidants* [Basel] 2021; 10(7):1012. Disponible en: <http://doi:10.3390/antiox10071012>. Fecha de última visita: 6 de Marzo del 2021.
2. Coupé C, Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis- Clinical features, pathophysiology and management. *Eur Neurol Rev* 2013;8:38-44.
3. Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis* 2013;4(5):295-310. Disponible en: <http://doi:10.14336/AD.2013.0400295>. Fecha de última visita: 6 de Marzo del 2022.
4. Giordana MT, Ferrero P, Grifoni S, Pellerino A, Naldi A, Montuschi A. Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Neurol Sci* 2011;32:9-16.
5. Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2019;155:401-8.
6. Byrne S, Jordan I, Elamin M, Hardiman O. Age at onset of amyotrophic lateral sclerosis is proportional to life expectancy. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration* 2013;14:604-7.
7. Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract* 2013; 28:392-9.
8. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Torres-Torres B, De la Maza BP, Penacho-Lázaro MÁ, Palacio-Mures JM; *et al.* Malnutrition at diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and its influence on survival: Using GLIM criteria. *Clin Nutr* 2021;40:237-44.
9. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon PH, De Toffol B, Andres C, Praline J. Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *J Neurol Sci* 2010;297:36-9.
10. Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* 2011;30:553-9.
11. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C; *et al.* Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand* 2013;128:397-401.
12. Adamske D, Heyduck A, Weidenmüller M, Göricke B, Frank T, Olthoff A. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: Quantification of bulbar motor dysfunction. *J Oral Rehab* 2021;48:1044-9.
13. Jani MP, Gore GB. Swallowing characteristics in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehab* 2016;39:273-6.
14. Dand P, Sakel M. The management of drooling in motor neurone disease. *Int J Palliat Nurs* 2010;16:560-4.
15. Turner MR, Wicks P, Brownstein CA, Massagli MP, Toronjo M, Talbot K, Al-Chalabi A. Concordance between site of onset and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2011;82:853-4.

16. Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S. Early or late appearance of “dropped head syndrome” in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003;74:683-6.
17. Mazumder A, Buchanan P, Koul U, Kafaie J, Al-Dahhak R, Hayat G. Burden of constipation in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and possible relationship to dysautonomia. *Neurology* 2021;96(15 Suppl): 4585. Disponible en: https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4585.abstract. Fecha de última visita: 6 de Marzo del 2021.
18. Mahmoud MB, Kacem I, Nasri A, Mrabet S, Djebara M, Gargouri-Berrechid A, Gouider R. Neurophysiological study of autonomic nervous system in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 2019;405:276-7.
19. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jésus P, Nicolaud B, Nicol M; *et al.* Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 2011;82:628-34.
20. Desport JC, Couratier P. Nutritional assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. *Rev Neurol* 2006;162(4 Suppl):S173-S176.
21. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills AM. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; 44:20-4.
22. Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R; *et al.* Prediagnostic body fat and risk of death from Amyotrophic Lateral Sclerosis: The EPIC cohort. *Neurology* 2013;80: 829-38.
23. Ning P, Yang B, Li S, Mu X, Shen Q, Hu F; *et al.* Systematic review of the prognostic role of body mass index in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration* 2019;20:356-67.
24. Roubeau V, Blasco H, Maillot F, Corcia P, Praline J. Nutritional assessment of Amyotrophic Lateral Sclerosis in routine practice: Value of weighing and bioelectrical impedance analysis. *Muscle Nerve* 2015;51:479-84.
25. Chelstowska B, Kuźma-Kozakiewicz M. Biochemical parameters in determination of nutritional status in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Sci* 2020;41:1115-24.
26. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P. Hypermetabolism in ALS patients: An early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009; 256: 1236-42.
27. Fayemendy P, Marin B, Labrunie A, Boirie Y, Walrand S, Achamrah N; *et al.* Hypermetabolism is a reality in Amyotrophic Lateral Sclerosis compared to healthy subjects. *J Neurol Sci* 2021;420:117257. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jns.2020.117257>. Fecha de última visita: 6 de Marzo del 2021.
28. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, Mitsumoto H, Tandan R, Simmons Z; *et al.*; for the ALS Nutrition/NIPPV Study Group. Estimating daily energy expenditure in individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2014;99:792-803.
29. D'Amico E, Grosso G, Nieves JW, Zanghì A, Factor-Litvak P, Mitsumoto H. Metabolic abnormalities, dietary risk factors and nutritional management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients* 2021;13(7):2273. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu13072273>. Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.
30. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Lancet Neurol* 2011;10(1):75-82. Disponible en: [http://doi:10.1016/S1474-4422\(10\)70224-6](http://doi:10.1016/S1474-4422(10)70224-6). Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.

31. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, Couratier P. Factors correlated with hypermetabolism in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:328-34.
32. Jesús P, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, Preux PM; *et al.* Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25:97-104.
33. Cattaneo M, Jesus P, Lizio A, Fayemendy P, Guanziroli N, Corradi E; *et al.* The hypometabolic state: A good predictor of a better prognosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2022;93:41-7.
34. Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* 2011;30(5): 553-9. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clnu.2011.06.004>. Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.
35. Braun MM, Osecheck M, Joyce NC. Nutrition assessment and management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Phys Med Rehab Clin* 2012;23:751-71.
36. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. The Carnegie Institution of Washington. Washington DC: 1919.
37. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918;4:370-3.
38. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39(Suppl 1):5-41.
39. Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(6):442-6. Disponible en: <http://doi:10.1177/0148607104028006442>. Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.
40. Nieves JW, Gennings C, Factor-Litvak P, Hupf J, Singleton J, Sharf V; *et al.* Association between dietary intake and function in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology* 2016;73:1425-32.
41. Cameron A, Rosenfeld J. Nutritional issues and supplements in Amyotrophic Lateral Sclerosis and other neurodegenerative disorders. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2002;5: 631-43.
42. Mazzini L, Corra T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol* 1995;242:695-8.
43. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrition* 2012;28(10): 959-66. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2012.01.011>. Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.
44. Morassutti I, Giometto M, Baruffi C, Marcon ML, Michieletto S, Giometto B; *et al.* Nutritional intervention for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012;58:253-60.
45. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP; *et al.*; for the MDA Clinical Research Network. Hypercaloric enteral nutrition in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet* 2014;383(9934):2065-72. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(14\)60222-1](http://doi:10.1016/S0140-6736(14)60222-1). Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.

46. Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A prospective interventional study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration* 2013;14:533-6.
47. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(1):CD004030. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD004030.pub3>. Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.
48. Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Lardillier D, Pouget J. Enteral and parenteral nutrition in the later stages of ALS: An observational study. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(1):42-6. Disponible en: <http://doi:10.1080/17482960802267480>. Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2021.