

Nutrición y suplementos dietéticos en la enfermedad de las neuronas motoras

Jeffrey Rosenfeld, PhD., MD, FAANA, * y Amy Ellis, MPH, RD, CNSDb

aDivisión de Neurología, Universidad de California San Francisco-Fresno, Fresno, CA, EE. UU.

BDepartamento de Ciencias de la Nutrición, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE.UU.

Información general: El papel de la nutrición en la enfermedad de la motoneurona

La nutrición comprometida que conduce a la pérdida de peso es un problema común y significativo en la población de pacientes de ELA. La desnutrición y la consiguiente pérdida de peso son los índices pronósticos negativos significativos para la supervivencia. El beneficio de la terapia nutricional agresiva y temprana puede influir profundamente en el curso de la enfermedad, calidad de vida y supervivencia. En este capítulo se analizará el papel de la nutrición, tanto como sustento y el tratamiento para los pacientes con ELA. Además, la automedicación con suplementos dietéticos se ha convertido cada vez más popular en esta población de pacientes. A pesar de su popularidad, la eficacia de estos compuestos ha sido en gran parte sin el apoyo de los ensayos clínicos formales. Los datos disponibles se pondrán de relieve para proporcionar una base sobre la que aconsejar a los pacientes que solicitan orientación.

La etiología de la alteración de la nutrición que conduce a la pérdida de peso es multifactorial, incluyendo la disfagia, debilidad en las extremidades, dificultad en la masticación y la posibilidad de un estado hipermetabólico derivado del incremento de gasto de energía. Las intervenciones para mantener una ingesta nutricional adecuada pueden incluir alterar la consistencia de los alimentos, asistencia para la alimentación (soportes de mano, utensilios alterados, soportes móviles de brazos, platos, tazones y vasos modificados) y suplementos nutricionales altos en calorías.

Gastrostomía endoscópica percutánea

La colocación de un tubo de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) es uno de los medios más eficaces de intervención proactiva para mantener el peso corporal y la hidratación. De manera óptima, la sonda PEG debe introducirse temprano para complementar la ingesta oral y reducir el estrés de mantener todas las necesidades nutricionales por vía oral. La aceptación de la sonda PEG por parte del paciente se puede mejorar enormemente si se le informa que todavía puede disfrutar de sus alimentos favoritos por vía oral. Además, el uso del PEG para satisfacer los mayores requisitos calóricos de la enfermedad puede ahorrar tiempo y energía tanto al paciente como al cuidador. La autonomía, la confianza y la calidad de vida del paciente mejoran al saber que pueden afectar de manera agresiva el curso de su enfermedad mediante el uso de un tubo PEG, al tiempo que se minimiza el miedo a la asfixia y la carga del cuidador.

El momento de la colocación de la sonda PEG varía ampliamente entre los médicos. Sin embargo, la Academia Estadounidense de Neurología recomienda la colocación del PEG *antes de que* la capacidad vital forzada del paciente caiga por debajo del 50% previsto para evitar el riesgo de compromiso respiratorio durante el procedimiento.

Esto se basa en los datos de resultados disponibles de los estudios que cumplen con los requisitos de las directrices. El consenso general entre los médicos sugiere que la adopción de la sonda al inicio del curso de la disfagia progresiva, incluso antes de una pérdida de peso significativa, está bien aceptada y permite al paciente la opción de usar gradualmente la GEP para sus necesidades nutricionales.

Se han aprobado protocolos alternativos para la colocación de la sonda de alimentación, incluida la inserción de la sonda con guía radiográfica (RIG) como medio para reducir el riesgo de aspiración. 10 Recientemente se introdujo una máscara BiPAP alternativa que permite un soporte ventilatorio continuo no invasivo durante la colocación de la GEP, lo que reduce el riesgo de compromiso respiratorio y mejora la comodidad del paciente incluso cuando la FVC cae muy por debajo del 50%

Nutrición y supervivencia

Las consecuencias de la desnutrición en pacientes con ELA son bien conocidas. La ingesta dietética inadecuada puede exacerbar el catabolismo y la atrofia de los músculos respiratorios, debilitar el sistema inmunológico y contribuir a la infección. La pérdida de peso y el índice de masa corporal (IMC) por debajo de lo normal como resultado de la ingesta deficiente de energía entre los pacientes con ELA se correlacionan con una supervivencia más corta. Varios estudios más recientes confirman la observación de que la pérdida de peso (y / o desnutrición), definida como $IMC \leq 18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$, es un indicador pronóstico negativo e independiente de supervivencia. En al menos nueve estudios, en los que se evaluó a un total de 469 pacientes con ELA que recibieron nutrición enteral a través de PEG, se determinó un beneficio constante de la estabilización o el aumento de peso.

La magnitud de la ventaja de supervivencia de una mejor nutrición puede ser incluso mayor que la magnitud de los efectos del tratamiento que se apuntan en los ensayos clínicos actuales de fármacos. Un estudio poblacional de Italia encontró una supervivencia más de 3 veces mejor en pacientes que usaban PEG en comparación con pacientes con ingesta oral.

A pesar de estos informes publicados, persiste cierta controversia en cuanto a la magnitud de supervivencia beneficio después de la colocación de PEG. Sin embargo, estas opiniones discrepantes han seguido estudios retrospectivos y basados en la población.

Neutraceuticos, alimentos funcionales y suplementos dietéticos

Son términos que se utilizan para describir los componentes químicos de los alimentos que pueden presentar una farmacocinética y una farmacodinamia únicas que combaten enfermedades cuando se ingieren en cantidades superiores a las habituales. dieta.

El surgimiento del uso de neutraceuticos dentro de la población de pacientes ha definido una modalidad de tratamiento creciente y sustancial. A menudo, estos suplementos dietéticos se prescriben por sí mismos basándose en beneficios teóricos o informes anecdóticos, que abordan los mecanismos propuestos que conducen a la muerte de las neuronas motoras. Un sentido de autonomía y autodeterminación junto con la realidad de la discapacidad avanzada y la facilidad de disponibilidad de muchos suplementos se combinan para hacer que la práctica sea atractiva para los pacientes. La mayoría de los suplementos dietéticos se obtienen fácilmente en puntos de venta o por Internet. A pesar de la ausencia de beneficios documentados en ensayos controlados, se estima de forma conservadora que estos suplementos son utilizados por al menos el 75% de la población de pacientes 26 basándose únicamente en el *potencial* de eficacia.

La etiología de la muerte celular de las neuronas motoras es multifactorial. La lesión oxidativa, la desregulación del calcio, la inflamación, la excitotoxicidad, la disfunción mitocondrial y las anomalías citoesqueléticas son todas hipótesis implicadas con evidencia sustancial de modelos animales y / o muestras de pacientes. La mayoría de los suplementos dietéticos dirigidos a pacientes con ELA se promocionan como relevantes para los mecanismos con importantes datos preclínicos en la muerte de las células de las neuronas motoras.

El estudio y la evaluación del uso de suplementos dietéticos en la población de pacientes con ELA también es complicado ya que la mayoría de los pacientes toman varios suplementos simultáneamente con la esperanza de abordar vías sinérgicas o complementarias. 29. El uso de dicha terapia combinada o "cóctel" es atractivo para los pacientes e intuitivo para los médicos, pero actualmente no está respaldado por datos de ensayos clínicos cegados. Independientemente, es una práctica común con posibles implicaciones adversas para la salud, así como también beneficios.

Nuestro enfoque actual hacia el uso de neutraceuticos como suplementos nutricionales ha sido estar al tanto de los efectos adversos conocidos y las afirmaciones infundadas o poco realistas. El papel del médico ha sido en gran parte ofrecer consejos o precauciones mientras nuestros pacientes exploran sus propias combinaciones terapéuticas. Desde la aprobación de la Ley de Educación y Salud de los Suplementos Dietéticos en 1994, la entrada al mercado de los suplementos dietéticos ha sido más rápida, a menudo sin ninguna regulación o supervisión común en los medicamentos recetados.

Justificación del uso de suplementos dietéticos en la ELA.

Lesión oxidativa Se cree que el daño oxidativo es un factor importante que contribuye a la muerte de las neuronas motoras. La lesión oxidativa puede tener tanto un papel primario como un papel secundario desencadenado por otros mecanismos que se mencionan a continuación. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) incluyen superóxido, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radicales libres de hidroxilo (OH) y óxido nítrico (NO). Los ROS reaccionan fácilmente con lípidos, proteínas y ADN para inducir daño celular 31-33. La alta actividad metabólica de las neuronas conduce a considerable la formación de ROS en estas células 34. El alto contenido de lípidos y de hierro en tejido nervioso puede hacer que el sistema nervioso particularmente sensibles a los daños ROS 31. El glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa (SOD) son todos antioxidantes endógenos que contrarrestan el daño de ROS. La toxicidad resultante de la SOD mutada se ha implicado directamente en la fisiopatología de la ELA familiar. El apoyo adicional a la hipótesis ROS proviene de niveles elevados de carbonilos de proteína y 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), ambos marcadores de daño oxidativo, en la corteza motora de pacientes esporádicos con ELA. Además, se han identificado niveles plasmáticos elevados de 8-OHdG 36 y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) 37 en pacientes con ELA esporádica en comparación con controles sanos. El posible beneficio de los neutraceuticos exógenos puede resultar de su actividad antioxidante directa y / o efectos sobre las vías enzimáticas endógenas.

Excitotoxicidad

El glutamato es un neurotransmisor excitador primario en el SNC. La disfunción en la captación sináptica de glutamato puede conducir a una apertura prolongada de los canales de Ca⁺⁺ dependientes del glutamato en la neurona, que a su vez pueden generar radicales libres y dañar directamente los orgánulos intracelulares (es decir, las

mitocondrias). La liberación y la recaptación de glutamato suelen estar estrictamente reguladas, sin embargo, se encontró un aumento de glutamato en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con ELA esporádica. El riluzol, el único fármaco aprobado por la FDA con indicación para la ELA, actúa bloqueando la liberación presináptica de glutamato. Los suplementos que también actúan para bloquear la liberación de glutamato, mejorar la recaptación o proteger las células contra los efectos dañinos del exceso de glutamato pueden ayudar en el tratamiento médico de ALS.

Disfunción mitocondrial

Existe una fuerte evidencia de disfunción mitocondrial en la enfermedad de las neuronas motoras.

Se han identificado cambios morfológicos en las mitocondrias en ratones SOD-1 y en pacientes con ELA esporádica sin mutaciones en SOD-1. Las anomalías estructurales dentro de la cadena de transporte de electrones y las mutaciones dentro del ADN mitocondrial se han implicado en la patogenia de la ELA. El papel principal de las mitocondrias en las células es la producción de energía por fosforilación oxidativa. Dada la alta demanda metabólica de las neuronas, el suministro y la utilización de energía es fundamental y se refleja en la gran cantidad de mitocondrias neuronales.

El daño mitocondrial puede deberse a, o resultar en, aumento de la actividad de los radicales libres, aumento de Ca^{++} libre intracelular 43, 44, enzimas de transporte de electrones defectuosas (complejos I-IV) o coenzimas. Las mitocondrias disfuncionales conducen a la sobreproducción de ROS, y las anomalías en el poro de transición mitocondrial pueden activar una cascada de caspasas que provocan un mayor daño oxidativo.

La actividad mitocondrial y la fisiología subyacente también pueden diferir en las neuronas del cerebro y la médula espinal. Estas diferencias pueden, en última instancia, proporcionar información esencial sobre la heterogeneidad de la enfermedad en las presentaciones clínicas de las neuronas motoras inferiores y superiores.

Los suplementos nutricionales que previenen el daño de los radicales libres, estabilizan las membranas mitocondriales o estimulan los complejos de la cadena de transporte de electrones pueden ser valiosos.

Suplementos dietéticos de uso común en la población de pacientes con ELA: realidad frente a ficción

Vitamina E

Los informes de alfa-tocoferol, un isómero de la vitamina E, como terapia de prueba para la ELA se remontan a la década de 1940, cuando Lou Gehrig recibió inyecciones intramusculares semanales como terapia putativa. A pesar de la ausencia de un beneficio clínico documentado en los ensayos controlados, la vitamina E sigue estando entre los suplementos dietéticos más populares. Es probable que esto sea el resultado de datos preclínicos, la asociación de la vitamina E y la enfermedad de las neuronas motoras de otras especies y la facilidad de disponibilidad con pocos o ningún efecto secundario documentado.

Datos preclínicos: en el modelo de ratón G93A / SOD1 de ELA, la suplementación con vitamina E no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia, sin embargo, retrasó significativamente la aparición de los síntomas y la progresión de la enfermedad según lo evaluado por la actividad de la rueda 34. El modelo de ratón mutante SOD-1 está asociado con un aumento de la producción de peróxido de hidrógeno, produciendo un aumento de radicales libres hidroxilo. Debido a que el alfa-tocoferol puede neutralizar directamente los radicales hidroxilo y se ha demostrado algún efecto sobre la progresión de la enfermedad, comúnmente se lo considera un candidato ideal para la neuroprotección en la ELA.

En la población equina, la deficiencia de vitamina E también se ha relacionado estrechamente con la enfermedad de las neuronas motoras con implicaciones para la enfermedad humana. En una enfermedad de la motoneurona canina hereditaria, se encontró que los niveles de vitamina E eran más bajos que en los controles, lo que sugiere además un papel potencial de la suplementación. Además, se ha informado que la deficiencia de vitamina E inducida experimentalmente afecta la regeneración nerviosa y quizás afecte la integridad axonal de las neuronas motoras sanas.

Datos clínicos: la hipótesis de que los pacientes con enfermedades de las neuronas motoras padecen una deficiencia de vitamina E carece de fundamento en los datos de al menos tres estudios que comparan los niveles de suero o LCR en pacientes con ELA y controles emparejados sanos.

El uso presintomático de vitamina E también se ha implicado en la población de pacientes como una fuente de neuroprotección en neuronas motoras vulnerables en pacientes que muestran signos tempranos. No se han informado estudios directos que prueben esta hipótesis; sin embargo, en 1982 se recopiló una gran evaluación epidemiológica de 957,740 adultos que participaron en el Estudio II de prevención del cáncer de la Sociedad Estadounidense del Cáncer. Información sobre el uso de vitaminas A, C, E (todos antioxidantes) y las multivitaminas revelaron que los encuestados categorizados como "usuarios habituales de vitamina E durante 10 años o más" demostraron una mortalidad significativamente mejorada relacionada con la ELA. El riesgo de muerte en este grupo fue un 62% menor que el de los no usuarios de vitamina E. El estudio fue limitado (diseño observacional, uso de otros suplementos, paciente evaluado en un solo momento, sin detalles sobre la dosis), sin embargo, estos datos han ayudado propagar la especulación que conduce al uso continuo. En un estudio de casos y controles separado, se administraron cuestionarios de frecuencia alimentaria a 132 pacientes con ELA y 220 controles emparejados por edad y sexo. Al comparar los terciles más altos con los más bajos, los individuos con la mayor ingesta de grasas poliinsaturadas y la mayor ingesta de vitamina E demostraron un riesgo 60% y 50% menor de desarrollar ELA, respectivamente. Estos datos revelaron reducciones significativas en la razón de posibilidades para la vitamina E y los ácidos poliinsaturados juntos, lo que sugiere un beneficio sinérgico.

Teniendo en cuenta todos los datos de la población en conjunto, los estudios disponibles sugieren que una mayor ingesta de vitamina E puede tener un efecto protector positivo en el desarrollo de ELA. Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos formales en la población de pacientes son menos convincentes. El primer ensayo de este tipo aleatorizó a 289 pacientes con ELA en Francia para recibir 1000 mg de alfa-tocoferol al día o placebo durante 12 meses. El resultado primario fue la función evaluada por la puntuación de Norris Limb, una escala validada de cuatro puntos de calificación de la función física. Los resultados secundarios incluyeron marcadores biológicos y de supervivencia del estrés oxidativo. Aunque la suplementación disminuyó significativamente la concentración plasmática de TBARS y aumentó las concentraciones plasmáticas de glutatión peroxidasa en plasma en comparación con el placebo, no hubo efectos significativos en la escala de calificación funcional o la supervivencia. En un ensayo clínico aleatorizado abierto separado que evaluó los mismos resultados de supervivencia y estado funcional, 35 pacientes polacos fueron aleatorizados para recibir vitamina E (600 UI / día) y selegilina (10 mg / día) durante 18 meses, mientras que 32 pacientes solo recibieron tratamiento sintomático. Una vez más, no hubo diferencias significativas entre los grupos 60. Otro estudio examinó la vitamina E junto con el riluzol. Los participantes fueron 160 pacientes con ELA de Alemania que estaban recibiendo riluzol en la dosis estándar. Fueron asignados al azar para recibir 5000 mg de vitamina E o placebo diariamente durante 18 meses. El resultado primario fue la supervivencia y los resultados secundarios fueron la puntuación de la escala de función de Norris, la puntuación de la escala de espasticidad, la prueba muscular manual y la puntuación de una escala de calidad de vida validada. Nuevamente, no se observó ningún efecto del tratamiento para la vitamina E en ninguno de los

resultados medidos 61. Un estudio observacional separado tampoco confirmó diferencias en las puntuaciones de calidad de vida entre los pacientes que tomaban o no suplementos de vitamina E en una dosis de 600 mg / día 62. Actualmente se está llevando a cabo un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la vitamina E para el tratamiento de los calambres musculares.

En resumen, aunque la vitamina E parecía prometedora en los estudios de población y en el modelo de ratón transgénico, los ensayos clínicos hasta ahora no han demostrado beneficios para los resultados de supervivencia, estado funcional o calidad de vida.

Vitaminas B (ácido fólico, B6, B12) E1

uso de las vitaminas B, particularmente el ácido fólico y la metilcobalamina, ha sido impulsado en gran medida por la observación de que los pacientes con ELA pueden tener niveles elevados de homocisteína en plasma. En el modelo de ratón transgénico SOD-1 se encontró una elevación similar de homocisteína plasmática. La vitamina B12 y el folato están involucrados en reacciones que convierten la homocisteína en metionina, lo que reduce potencialmente los niveles de homocisteína. Además, la vitamina B6 funciona en una vía alternativa para convertir la homocisteína en aminoácidos de azufre.

En 1998, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, examinó los efectos de la megadosis metilcobalamina, un análogo de la vitamina B-12, en las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) promediadas en pacientes con ELA. Veinticuatro pacientes con ELA con CMAP similares al inicio del estudio se asignaron al azar a dos grupos. El grupo 1 recibió 25 mg de metilcobalamina al día mediante inyección intramuscular durante 28 días. El grupo 2 recibió una dosis más baja (0,5 mg / día) durante 28 días. Los CMAP de grupos de músculos seleccionados se midieron al inicio, el día 14 y el día 28. El grupo de metilcobalamina de dosis baja no mostró cambios significativos en los CMAP desde el inicio, mientras que los 8 pacientes del grupo de dosis más alta mostraron CMAP significativamente más altos a los 28 días en comparación a la línea de base. Los investigadores clasificaron a estos ocho sujetos como "respondedores" y a los cuatro sujetos restantes como "no respondedores". Con base en estos datos, se concluyó que entre ciertos pacientes con ELA, la metilcobalamina en dosis altas mejora el funcionamiento neuronal. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de un grupo de placebo y la ausencia de una mejoría documentada en la función clínica, este estudio ha contribuido a la especulación de que dicha terapia puede ser beneficiosa. El estudio implica la importante posibilidad de que el paciente con ELA La población puede ser bastante heterogénea, compuesta por respondedores y no respondedores a un determinado suplemento o medicamento. Si la patofisiología de la enfermedad se acepta como multifactorial, entonces surge la posibilidad de que pueda haber un subgrupo de respondedores a tratamientos seleccionados. Tales posibilidades han propagado el uso de vitaminas del complejo B, nuevamente debido a su disponibilidad y bajo perfil de efectos secundarios.

E1 Zinc está implicado como un suplemento con beneficio potencial debido a su papel integral en la función de SOD-1. Las formas mutantes de SOD-1, como se encuentran en el modelo transgénico de ALS, tienen una capacidad deteriorada para unirse al zinc y son tóxicas 67. Se ha demostrado que la suplementación con zinc regula al alza las metalotioneínas y facilita la función antioxidante. Por tanto, el zinc se ha implicado especialmente en pacientes que poseen una proteína SOD-1 mutada (pacientes con ELA familiar).

Dos experimentos que examinan esta hipótesis en el modelo de ratón transgénico han producido resultados contrastantes. En el primer experimento, tres grupos (11 ratones transgénicos por grupo) recibieron 75 mg / kg de zinc, 375 mg / kg de zinc o no recibieron zinc en el agua potable. Contrariamente a su hipótesis de que el zinc sería protector, la suplementación en realidad disminuyó la supervivencia de una manera dependiente de la dosis. El zinc no tuvo ningún efecto sobre la aparición de síntomas o el número de neuronas motoras. Estos resultados sugirieron que la suplementación con zinc en realidad podría acelerar la pérdida de neuronas motoras.

En un segundo estudio, dosis más moderadas de zinc (12 mg / kg) retrasaron la muerte en ratones SOD con mutación G93A en 11 días en comparación con ratones con una dieta deficiente en zinc 69. Las dosis ligeramente más altas (aproximadamente 18 mg / kg) redujeron significativamente la supervivencia y este efecto fue bloqueado por la suplementación concurrente con cobre, que puede haber sido desplazado por la dosis más alta de zinc. Estos datos destacan la importancia de la dosificación para complementar el zinc y la interacción sinérgica del cobre y el zinc para predecir los efectos tóxicos o neuroprotectores.

Se recomienda prestar especial atención a la dosis diaria de zinc, que a menudo se encuentra en suplementos nutracéuticos compuestos, en la población de pacientes. Puede ser más prudente simplemente asegurar una ingesta adecuada de zinc para alcanzar la cantidad diaria recomendada.

Genisteína

La genisteína es un fitoestrógeno que se ha implicado en el daño oxidativo resultante de la isquemia cerebral. Los compuestos de estrógeno también se han implicado como agentes neuroprotectores que promueven la supervivencia de las neuronas motoras. Las diferencias de supervivencia entre machos y hembras de ratones transgénicos SOD-1 se han atribuido al papel del estrógeno. Esta hipótesis se probó utilizando genisteína (16 mg / kg, dos veces al día) en ese modelo. La genisteína retrasó significativamente la aparición de síntomas y prolongó la supervivencia en animales machos, pero no en hembras. El estudio concluye que los fitoestrógenos en la genisteína presentan una neuroprotección específica de género, probablemente por el mismo mecanismo del estrógeno endógeno. Esto respalda el hecho de que los efectos estrogénicos de la genisteína pueden ser neuroprotectores, pero no a niveles superiores al estrógeno endógeno normal.

No se han informado ensayos clínicos que utilicen genestein.

Melatonina

La melatonina muestra una amplia gama de actividades antioxidantes, incluida la activación de la glutatión peroxidasa y la inhibición de la óxido nítrico sintasa. El tratamiento con melatonina dio como resultado una atenuación significativa dependiente de la dosis de la muerte celular inducida por glutamato *in vitro* utilizando una línea celular de neuronas motoras. En ratones transgénicos, la melatonina se ha probado mediante la administración antes de la aparición de los síntomas o el día de la aparición de los síntomas. La aparición de los síntomas se retrasó y la supervivencia se prolongó cuando se administró antes de la aparición de los síntomas, pero no cuando se administró después de la aparición de los síntomas.

En la población con ELA, 31 pacientes con ELA recibieron melatonina en dosis altas (300 mg / día) mediante supositorio rectal durante 24 meses y se compararon con controles sanos emparejados. Se accedió a la extensión de la lesión oxidativa midiendo los niveles de carbonilo proteico en suero. Al inicio del estudio, los pacientes con ELA mostraron elevaciones significativas de los grupos carbonilo de las proteínas séricas. Después de 4 meses de tratamiento con melatonina, los niveles de carbonilo de proteína sérica fueron los mismos en pacientes con ELA que en controles sanos, lo que indica que la melatonina atenuó el daño oxidativo. No se ha informado sobre modificación de síntomas o alteración en el curso de la enfermedad.

Creatina

La creatina ha recibido mucha atención dentro de la población de pacientes basada en gran parte en datos preclínicos e informes anecdóticos de pacientes. El uso de creatina en combinación con otros agentes también ha sido alentador, aunque no ha sido probado en ensayos clínicos. El monohidrato de creatina muestra muchas propiedades farmacocinéticas relevantes para los mecanismos de pérdida de neuronas motoras en la ELA. Mejorar la producción de energía dentro de las mitocondrias y posiblemente limitar la absorción de glutamato en las células. se han propuesto como efectos neuroprotectores putativos.

El compuesto también muestra propiedades antioxidantes al actuar como estabilizador de la membrana mitocondrial.

En el modelo SOD-1 transgénico de ELA, la suplementación con creatina resultó en un aumento dependiente de la dosis en la supervivencia y el rendimiento motor, así como en una disminución dependiente de la dosis en la pérdida de neuronas motoras y biomarcadores de daño oxidativo. Otro estudio informó que la suplementación atenuó significativamente los aumentos de glutamato inducidos químicamente, el retraso en la aparición de los síntomas y la supervivencia prolongada. Por el contrario, un tercer estudio que examinó los efectos de la creatina en la función muscular y el metabolismo muscular no mostró mejoras en el rendimiento del rotor, la fuerza de agarre, las concentraciones de ATP o las concentraciones de glucógeno.

Las terapias combinadas que utilizan creatina se han probado de varias formas. Los efectos del riluzol, la creatina o la combinación de ambos produjeron un retraso en la aparición de los síntomas y una supervivencia prolongada en comparación con los ratones de control; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. La combinación de minociclina, creatina y la combinación mostró un retraso significativo en la aparición de los síntomas y una supervivencia prolongada en comparación con los ratones no suplementados. La combinación pareció tener efectos aditivos y sinérgicos sobre estas medidas de resultado en comparación con el grupo de control o con cualquier agente solo 78. Celecoxib y rofecoxib (ambos COX-2 inhibidores), también se probaron solos y en combinación con creatina y esto dio como resultado un rendimiento motor significativamente mejorado, una reducción de la pérdida de neuronas motoras y una supervivencia prolongada. En combinación con la creatina, los efectos sobre la supervivencia fueron significativamente aditivos.

A pesar de los resultados tan prometedores de estos estudios en animales, los ensayos clínicos no han demostrado ningún efecto significativo de la creatina en ninguno de los resultados examinados. Hasta la fecha, se han completado tres grandes ensayos clínicos de creatina en la población de ELA. Los tres estudios concluyeron que no había eficacia en los criterios de valoración primarios. 80, 81 82 Si bien los estudios difirieron un poco en la dosis y / o el diseño, se llegó a la conclusión de que la creatina, por sí misma utilizando los resultados clínicos disponibles, no ayudó. Una tendencia interesante en la mejora de la supervivencia en los grupos de tratamiento con creatina de dos de los estudios ha dado lugar a un metanálisis. Se observó una tendencia significativa de mejora de la supervivencia cuando se combinaron los dos ensayos recientemente completados en América del Norte. Este beneficio fue más modesto (no significativo) cuando también se incluyó el tercer ensayo europeo. La implicación que siguió es que puede justificarse (presentarse) un estudio más amplio de supervivencia en la población de pacientes.

Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10) es un componente crítico de la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias. También exhibe propiedades antioxidantes. Aunque los niveles séricos de CoQ10 no difieren entre los pacientes con ELA esporádica y los controles sanos 84, los pacientes con ELA esporádica muestran niveles significativamente más altos de CoQ10 oxidada. La CoQ10 oxidada puede generar superóxido y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno puede entonces reaccionar con citocromos ricos en hierro para formar radicales libres de hidroxilo.

En un estudio abierto de aumento de dosis, 31 pacientes con ELA recibieron Coenzima Q10, formulada con 300 UI de vitamina E en una escala de aumento de dosis mensual (1200-3000 mg / día). Se encontró que la CoQ10 es segura y bien tolerada en la dosis máxima.

En comparación con un grupo de placebo de un ensayo clínico anterior, no se observaron diferencias entre la CoQ10 y los grupos de placebo históricos en la fuerza, el agarre, la capacidad vital forzada o las puntuaciones de la escala de calificación funcional de la ELA. Estos datos piloto han dado lugar a un ensayo multicéntrico de seguimiento, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que ahora está en curso.

Ácido Lipoico

El ácido alfa lipoico es un antioxidante y también un cofactor de las enzimas mitocondriales. En un estudio con ratones G93A / SOD-1, el ácido alfa-lipoico (0,05% en los alimentos) a partir de las 4 semanas de edad mostró un retraso significativo en la aparición de un

rendimiento motor deficiente, una mayor supervivencia y una pérdida de peso atenuada en los ratones tratados en comparación con control S.

L-Carnitina

La L-carnitina es un cofactor esencial para la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias. También se ha demostrado que inhibe el daño mitocondrial y la apoptosis in vitro e in vivo. La administración oral temprana de L-carnitina retrasó significativamente la aparición de síntomas, la función motora prolongada según lo evaluado por rotorod y la supervivencia prolongada en ratones transgénicos SOD-1. En un segundo experimento, se inyectaron 20 ratones transgénicos con L-carnitina cada dos días después de la aparición de los síntomas. La supervivencia de estos ratones se comparó con la de 20 ratones transgénicos que no recibieron inyecciones. El tratamiento con L-carnitina subcutánea aumentó la supervivencia.

Glutación, N-acetilcisteína y procisteína

Se ha demostrado que la actividad del glutatión peroxidasa es menor en el plasma y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA 90. Esta observación ha llevado a un estudio cruzado abierto, que no demostró ningún beneficio en las medidas de la prueba muscular manual, calificaciones de la escala funcional de Norris o capacidad vital forzada.

Se ha planteado la hipótesis de que la suplementación con cisteína aumenta las concentraciones intracelulares de glutatión, sin embargo, ni la procisteína intravenosa ni oral tuvo ningún efecto sobre las concentraciones cerebrospinales de glutatión con 29 días de tratamiento. Asimismo, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de acetilcisteína en pacientes con ELA, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia y la progresión de la enfermedad entre los dos grupos.

Los estudios de N-acetilcisteína (NAC) en modelos de ratones transgénicos han producido resultados contradictorios. En al menos un estudio, los ratones transgénicos que recibieron NAC (1%) en agua potable a partir de las 4-5 semanas de edad, mostraron una supervivencia significativamente mejorada y síntomas tardíos. Un estudio anterior con una dosis similar administrada después de la aparición de los síntomas no mostró ningún beneficio.

Hierbas (y L-carnosina)

Los experimentos in vitro con ginseng sugieren que puede actuar para disminuir el flujo de calcio hacia las neuronas.

En los ratones transgénicos SOD-1, se añadió Panax quiquefolium ginseng (100 mg, 200 mg frente al control) al agua potable. Los ratones tratados con ginseng tuvieron un retraso significativo en la aparición de síntomas y una supervivencia prolongada 95. No se han realizado ensayos controlados similares en la población de pacientes.

EGb761 es un extracto estandarizado de Ginkgo biloba que ha demostrado propiedades antioxidantes in vitro. Cuando se probó en los mismos ratones transgénicos G93A / SOD-1, EGb761 (0.022% o 0.045% a través de la dieta) prolongó significativamente la supervivencia y disminuyó la pérdida de neuronas motoras en la médula espinal de ratones transgénicos machos pero no de hembras. Esta protección específica de género, aunque provocativa, actualmente no tiene explicación.

Alimentos funcionales

Se sabe que el vino tinto es rico en compuestos antioxidantes. Se disolvió vino tinto liofilizado en el agua de bebida de 8 ratones transgénicos. Los ratones suplementados se compararon con un grupo de control de 7 ratones transgénicos de control que no recibieron tratamiento. El grupo de tratamiento mostró una supervivencia significativamente prolongada.

El galato de epigallocatequina (EGCG) es una de las principales catequinas del té verde. Se ha demostrado que exhibe propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y quelantes del hierro in vitro. 11 ratones transgénicos y 6 ratones de tipo salvaje recibieron EGCG por inyección intraoral (10 mg / kg). 11 ratones transgénicos que sirvieron como controles no recibieron las inyecciones. El EGCG retrasó significativamente la aparición de los síntomas y prolongó la supervivencia. El compuesto también redujo significativamente los marcadores de neuroinflamación y estrés oxidativo.

En otro estudio de ratones transgénicos que recibieron inyecciones intraorales de una de tres dosis diferentes de EGCG o vehículo de control, las dosis de 2,9 y 5,8 mcg / g de EGCG también retrasaron significativamente la aparición de síntomas y prolongaron la supervivencia. El tratamiento también se asoció con efectos protectores sobre los marcadores de señalización celular asociados con la muerte celular y la supervivencia celular.

Resumen

El (los) beneficio (s) del apoyo nutricional agresivo para afectar el curso de la enfermedad y la supervivencia están bien documentados. La nutrición enteral se considera mejor como una terapia adyuvante temprana en lugar de una terapia paliativa tardía. La población de pacientes ha adoptado el uso de suplementos dietéticos

en forma de vitaminas, neutraceuticos y alimentos funcionales, a menudo a pesar de la ausencia de eficacia documentada. El axioma de que *la ausencia de prueba no equivale a la prueba de* La ausencia 100 ha alimentado la especulación entre los pacientes de que estos compuestos deberían probarse incluso si el beneficio es únicamente teórico. Nuestro papel como profesionales es supervisar las posibles consecuencias adversas de dosis especialmente altas o interacciones medicamentosas. El concepto de combinar compuestos o fármacos es actualmente empírico, aunque se necesitan ensayos controlados para abordar este enfoque de tratamiento lógico. La fisiopatología multifactorial de la ELA ha dado lugar a la hipótesis de que puede haber subgrupos de pacientes, finalmente definidos por una etiología subyacente específica o presentación clínica, que responden selectivamente a un tratamiento particular.

Los esfuerzos de investigación futuros que exploren el manejo nutricional y la terapia con medicamentos deberán abordar esta posibilidad.