

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**TECNOLOGICO
DE MONTERREY®**

“Análisis del Estado Nutricional y Metabólico de una cohorte de 64 pacientes con
Enfermedad de Parkinson y 52 controles”

Disertación presentada por

Giovana Femat Roldán

sometida a la

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

como un requisito parcial para obtener el grado académico de

Doctor

en

Ciencias Clínicas

Monterrey Nuevo León, 4 de Junio de 2020

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Campus Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Los miembros del comité aquí citados certificamos que hemos leído la disertación doctoral presentada por Giovana Femat Roldán y consideramos que es adecuada en alcance y calidad como requisito parcial para obtener el grado de doctor en Ciencias Clínicas, con especialidad en Neurología.

Dra. Inma Castilla de Cortazar Larrea
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Asesor Principal

Dra. Julieta Rodriguez de Ita
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Miembro del Comité

Dr. Luis Morales de Garza
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Miembro del Comité

Dr. Alenadro Marfil Rivera
Tecnológico de Monterrey
Universidad Autónoma de Nuevo León
Miembro del Comité

Dr. Roberto Lugo Guillen
Universidad Autónoma de Nuevo León
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Miembro del Comité

Dr. Arturo Santos
Decano asociado de Investigación
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Declaración de autoría

Yo, Giovana Femat Roldán, declaro que esta disertación titulada “Análisis del Estado Nutricional y Metabólico de una cohorte de 64 pacientes con Enfermedad de Parkinson y 52 controles”, y el trabajo que se presenta en ella es de mi autoría. Adicionalmente, confirmo que:

- Realice este trabajo en su totalidad durante mi candidatura al grado de doctor en esta universidad.
- He dado crédito a cualquier parte de esta disertación que haya sido previamente sometida para obtener un grado académico o cualquier otro tipo de titulación en esta o cualquier otra universidad.
- He dado crédito a cualquier trabajo previamente publicado que se haya consultado en esta disertación.
- He citado el trabajo consultado de otros autores, y la fuente de donde los obtuve.
- He dado crédito a las contribuciones de mis co-autores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.
- Esta disertación es enteramente mía, con excepción de las citas indicadas.

Dra. Giovana Femat Roldán

Monterrey Nuevo León, 4 junio 2020

Dedicatoria

A mi padre por ser mi eterna inspiración.

A mi madre por su amorosa dedicación.

A mi esposo por su infinito apoyo.

A mis hijos por ser la alegría de mi vida y mi razón.

“Life grants nothing to us mortals without hard work”

Horace

Agradecimientos

A mi asesora de tesis, Inma, por su paciencia, ayuda y guía en la realización de este trabajo.

A la doctora July por su apoyo en el transcurso de mi doctorado.

A Irene por su apoyo incondicional en el desarrollo de mis artículos y la realización de mi tesis.

Resumen

Tabla de Contenidos

Resumen

Capítulo 1- Planteamiento del problema

Introducción

Planteamiento del Problema

Justificación

Objetivos

Alcances

Capítulo 2- Marco Teórico

Introducción

Antecedentes

Capítulo 3- Metodología

Hipótesis

Objetivos

Materiales y Métodos

Aspectos Éticos

Capítulo 4- Resultados

Capítulo 5- Análisis y Discusión de resultados.

Capítulo 6- Conclusión

Referencias

Abreviaturas

Anexos

Curriculum Vitae

Resumen

La pérdida de peso en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) es una manifestación común pero poco comprendida. Varios estudios sugieren su relación con síntomas motores, efectos secundarios de medicamentos, disfagia, depresión y demencia. La pérdida de peso en la EP tiene múltiples implicaciones clínicas y pronósticas asociadas a una mayor morbilidad y mortalidad, siendo crucial determinar los cambios nutricionales que presentan para prevenir la desnutrición y mejorar su calidad de vida.

Se comparó la composición corporal y la tasa metabólica en reposo entre 64 pacientes con EP y 52 controles. Se usó la escala de Hoehn-Yahr para determinar el estadio de la enfermedad, se registraron datos clínicos y epidemiológicos del cuestionario verbal, se usó Inbody S10® para recopilar los parámetros corporales y el sistema FitMate para evaluar la tasa metabólica en reposo. El grupo EP mostró menor masa grasa corporal, porcentaje de grasa de corporal y una mayor tasa metabólica en reposo en comparación con los controles, sin diferencias significativas en la masa musculoesquelética. El subtipo enfermedad de Parkinson inestabilidad postural / dificultad de la marcha (EP-IPDM) mostró parámetros más bajos de grasa corporal, mayor masa libre de grasa y mayor tasa metabólica en reposo.

Estos hallazgos sugieren que los pacientes con EP presentan una tasa metabólica en reposo aumentada asociada al subtipo EP-IPDM, permitiendo una disminución selectiva de la masa grasa corporal y no de la masa musculoesquelética. Diversos factores pueden contribuir a esta pérdida de peso, siendo un proceso complejo y multifactorial.

Capítulo; 1 – Planteamiento del Problema

Introducción

Enfermedad de Parkinson

1. Epidemiología

A nivel mundial la Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. Su incidencia aumenta con la edad afectando el 1% de la población mayor de 60 años y el 5% de la población mayor de 80 años. La edad es el factor de riesgo más importante por lo que se espera que la prevalencia aumente en las próximas décadas. La prevalencia es de 41 por 100 mil habitantes de entre 40 a 49 años; 107 por 100 mil entre 50 y 59 años; 173 por 100 mil entre 55 y 64 años; 428 por 100 mil entre 60 a 69 años; 425 por 100 mil entre 70 a 79 años y 1903 por 100 mil arriba de los 80 años. Es más prevalente en el sexo masculino en especial en el grupo de edad de 50 a 59 años. (Pringsheim, Jette, Frolkis, & Steeves, 2014)

2. Cuadro Clínico

La EP presenta 4 síntomas cardinales los cuales se agrupan en el acrónimo TRAP, por sus siglas: *T*emblor en reposo, *R*igidez, *A*cinesia e inestabilidad *P*ostural. A estos síntomas cardinales se agrega los cambios posturales en flexión llamados camptocormia y el congelamiento como síntomas más característicos de la enfermedad. Sin embargo, existen múltiples síntomas motores y no motores que pueden desarrollarse en el curso de la enfermedad. Los más frecuentes los engrupamos en la tabla 1.

Tabla 1. Síntomas de la Enfermedad de Parkinson

MOTORES	NO MOTORES
Temblor, bradicinesia, rigidez muscular, inestabilidad postural.	Deterioro Cognitivo
Hipomimia, disartria, disfagia, sialorrea.	Depresión, apatía,anhedonia, fatiga,
Disminución del braceo, apraxia de la marcha, marcha festinante, falla en cambio de sedestación a bipedestación.	Problemas psiquiátricos y cambios en el comportamiento.
Reflejo Glabellar, blefaroespasmos	Síntomas sensitivos: anosmia, ageusia, dolor y parestesias
Distonía, mano estriatal.	Disautonomías: Hipotensión ortostática, constipación, disfunción urinaria, disfunción sexual, sudoración, seborrea.
Escoliosis, camptocormia, síndrome de Pisa.	Pérdida de peso
	Trastorno del Sueño: Trastorno del Sueño REM, sueños vívidos, somnolencia diurna, sueño fragmentado, síndrome de piernas inquietas.

(Jankovic, 2008).

El temblor en la EP se caracteriza por ser en reposo (desaparece con la acción y

durante el sueño), de inicio unilateral y distal a una frecuencia de 4 a 6 Hz y con un movimiento en pronación – supinación llamado cuenta monedas. Se considera el síntoma más característico de la enfermedad. El temblor puede presentarse en piernas, labios y mandíbula, sin embargo, un temblor que debuta en el cuello debe de hacer sospechar de un diagnóstico de Temblor Esencial (TE) más que de una EP. En la tabla 2 podemos encontrar las principales diferencias entre ambos.

Tabla 2. Diferencias entre el temblor en EP y TE

CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE PARKINSON	TEMBLOR ESENCIAL
Edad de inicio (años)	55 - 75	10 - 80
Historia Familiar	+ / -	+ / +
Frecuencia del temblor	4 - 6 Hz	5 - 10 Hz
Características	Prono-Supinación	Flexo-Extensión
Reposo	Incrementa	Disminuye
Acción	Disminuye	Incrementa
Concentración	Disminuye	Incrementa
Escritura	Disminuye	Incrementa
Caminar	Incrementa	Disminuye
Alcohol	Sin cambios	Disminuye
Temblor Postural	Fenómeno de re-entrada	-
Otros sitios anatómicos	Cara, Mandíbula, Labios	Cabeza, Voz

(Jankovic, 2008).

La bradicinesia se caracteriza por dificultad en la planeación, inicio y ejecución del movimiento. Las primeras manifestaciones son lentitud del movimiento, evolucionando a falla en iniciarlo, y la velocidad de reacción. Otras manifestaciones asociadas con la bradicinesia son la pérdida de movimientos espontáneos, hipomimia, hipofonía, pérdida del braceo al caminar, entre otros.

Aun cuando los pacientes pueden tener una pérdida importante de los movimientos espontáneos y encontrarse en un estado de acinesia, pueden realizar movimientos rápidos si son estimulados o reciben un factor externo, a lo que se llama Cinesia Paradójica. La Cinesia Paradójica comprueba que el paciente conserva intacto los programas motores, pero tiene dificultad accediendo a ellos sin un estímulo externo.

La rigidez se caracteriza por un aumento del tono muscular que se manifiesta con un incremento en la resistencia al movimiento pasivo, el cual normalmente se acompaña de un fenómeno denominado rueda dentada. El fenómeno de rueda dentada es cuando la resistencia al movimiento pasivo cede en sacudidas evocando la liberación de las muescas de una rueda dentada. La rigidez puede incrementarse al realizar la maniobra de Froment que consiste en el movimiento voluntario de la extremidad contralateral.

La inestabilidad postural aparece tardíamente y se caracteriza por la pérdida de los reflejos posturales. Se evalúa con la prueba denominada “*Pull Test*” que consiste en

pedirle al paciente se pare frente al examinador con sus piernas juntas y se realiza un empujón hacia atrás. Si el paciente pierde la postura y requiere dar más de dos pasos para recuperar su estabilidad postural se considera positiva para pérdida de reflejos posturales.

Los cambios Posturales son frecuentes en la EP siendo la camptocormia el cambio postural más frecuente, caracterizado por una flexión del cuello, tronco, codos y rodillas, sin embargo, pueden presentarse otros cambios posturales como el Síndrome de Pisa donde la deformidad consiste en una inclinación lateral del tronco, entre otros.

El fenómeno de congelamiento se caracteriza por una incapacidad para lograr el movimiento, por lo general durante la marcha. Suele durar menos de 10 segundos aunque puede prolongarse, tiende a acompañarse por marcha festinante (una vez logrado el movimiento para iniciar la marcha se tiene dificultad para pararse o dejar de caminar), puede agravarse al dar la vuelta durante la marcha o en espacios cerrados, y produce severa incapacidad.

La progresión de la enfermedad se caracteriza por la aparición de déficit motor progresivo, el cual se manifiesta inicialmente con temblor, rigidez y bradiscinesia hasta llegar al congelamiento, el cual resulta incapacitante para las actividades de la vida diaria del paciente.

3. Diagnóstico

El diagnóstico de la EP es clínico. Existen diversos criterios estandarizados para establecerlo. En la tabla 3 se describen los criterios diagnósticos de la *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank's* y en la tabla 4 se describen los criterios de la *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*.

Tabla 3. Criterios Diagnósticos de la *UK Parkinson Society Brain Bank*

PASO 1
<p>Bradicinesia</p> <p>Al menos uno de los siguientes: Rigidez, temblor de reposo, inestabilidad postural.</p>
PASO 2
<p>Excluir otras causas de Parkinsonismo</p>
PASO 3
<p>Al menos 3 de los siguientes:</p> <p>Inicio Unilateral, Temblor de reposo, Asimetría de los síntomas, Buena Respuesta a Levodopa, Discinesia inducida por Levodopa, Respuesta a Levodopa por 5 o más años, Curso de 10 años o mas.</p>

(Tolosa, Wenning, & Poewe, 2006).

Tabla 4. Criterios diagnósticos para la Enfermedad de Parkinson del NINDS.

Grupo A (característico de la EP)

<p>Temblor en reposo</p> <p>Bradicinesia</p> <p>Rigidez</p> <p>Inicio asimétrico</p>
Grupo B (sugestivo de diagnóstico alternativo)
<p>Características poco frecuentes al inicio del curso clínico</p> <p>Inestabilidad postural prominente en los primeros 3 años después del inicio de los síntomas</p> <p>Fenómeno de congelamiento en los primeros 3 años</p> <p>Alucinaciones no relacionadas a los medicamentos en los primeros 3 años</p> <p>Manifestación de demencia antes de los síntomas motores o en el primer año</p> <p>Parálisis supranuclear de la mirada (a parte de la restricción de la mirada hacia arriba) o enlentecimiento de zancadas sacadas verticales</p> <p>Disautonomía severa sintomática, no relacionada a los medicamentos</p> <p>Evidencia de condición conocida por ocasionar parkinsonismo y posiblemente relacionado a los síntomas del paciente (tales como lesiones focales en el cerebro o uso neuroléptico en los últimos 6 meses)</p>
Criterios para EP definitivo
<p>Todos los criterios de EP probable y</p> <p>Confirmación histopatológica del diagnóstico, obtenida en la autopsia</p>
Criterios para EP probable
<p>Al menos 3 de las 4 características del Grupo A están presentes y</p>

Ninguna de las características del Grupo B está presentes (nota: se necesita una duración de los síntomas por más de ≥ 3 años para cumplir con este requerimiento)

y

Respuesta substancial y sostenida a levodopa o agonistas dopaminérgicos

Criterios para EP posible

Al menos 2 de las 4 características del Grupo A están presentes y; al menos una de éstas es temblor o bradicinesia y

Cualquiera de las siguientes: ninguna de las características del Grupo B está presentes; o los síntomas han estado presentes durante menos de ≤ 3 años y ninguna de las características del Grupo B están presentes y

Cualquiera de las siguientes: respuesta substancial y sostenida a levodopa o agonistas dopaminérgicos; o el paciente no ha tenido un ensayo adecuado de levodopa o de un agonista dopaminérgico

(Gelb, Oliver, & Gilman, 1999).

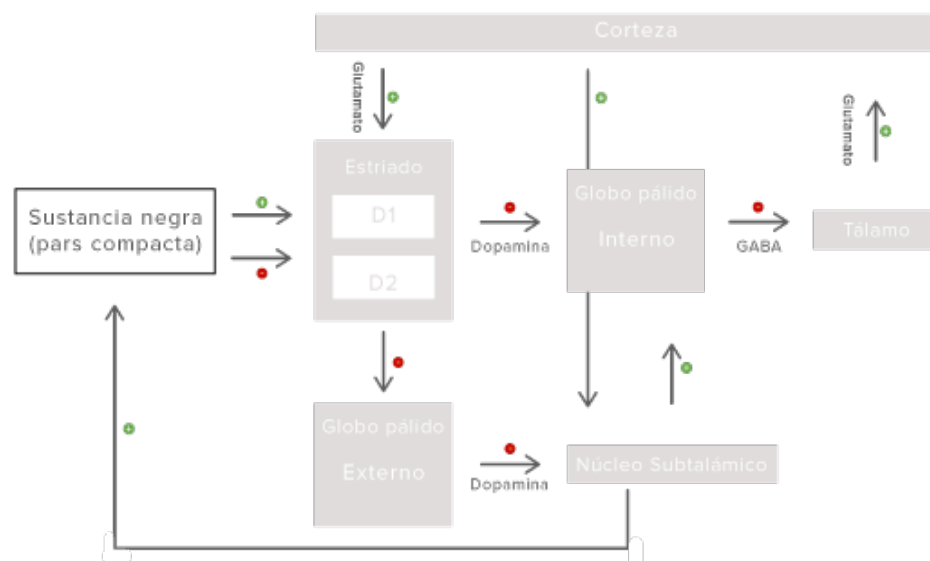
4. Fisiopatología

Fisiopatología de los Ganglios Basales y fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson.

La función de los ganglios basales está determinada por el balance entre la vía directa (activación de receptores de dopamina tipo D1 en el núcleo estriado, el cual inhibe por medio del neurotransmisor GABA al globo pálido interno, que a su vez inhibe por medio de GABA al tálamo, el cual estimula por medio de glutamato a la corteza y detiene la inhibición del globo pálido interno resultando en una vía excitatoria)

y la vía indirecta (activación de receptores de dopamina D2 en el núcleo estriado, el cual inhibe por medio de GABA al globo pálido externo, que a su vez inhibe por medio de GABA al núcleo subtalámico, el cual estimula por medio de glutamato al globo pálido interno que inhibe por medio de GABA al tálamo, el cual estimularía por medio de glutamato a la corteza; al estimular el globo pálido interno resultara en una inhibición del tálamo, el cual excita a la corteza produciendo, a su vez, una inhibición de la corteza). El balance entre estas dos vías está regulada por aferencias dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, la cual se ve afectada en la EP de manera progresiva. La pérdida progresiva de proyecciones dopaminérgicas ascendentes a los ganglios basales es la característica patológica fundamental de la EP.

NORMAL

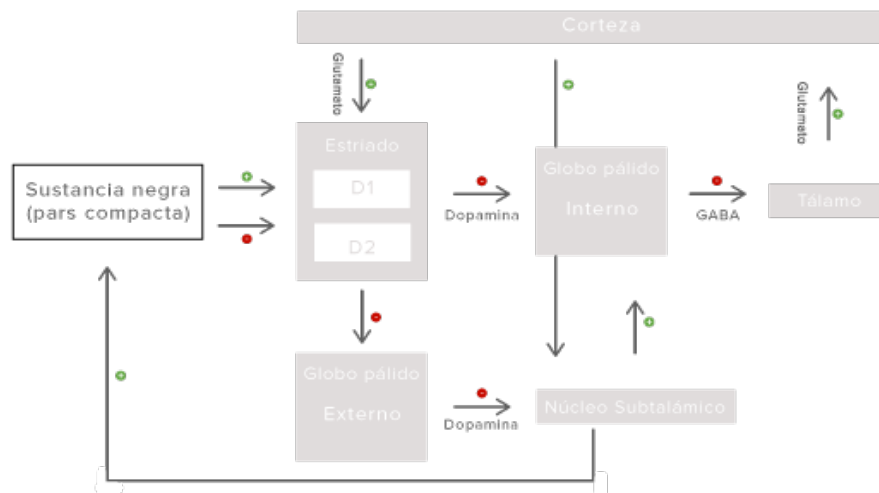


La disfunción en la activación motora en los pacientes con EP refleja la disfunción de las proyecciones de los ganglios basales hacia la corteza motora como resultado de la degeneración de la vía nigroestriatal por la muerte celular progresiva en

el sistema nervioso central (SNC), que conduce a la disminución de dopamina en el cuerpo estriado e, indirectamente, a la disfunción cortical. La actividad neuronal anormal de las áreas que reciben una excesiva inhibición de las proyecciones talamocorticales en la EP como el área motora primaria (M1), área motora suplementaria (AMS) y la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC), ha sido evidente en estudios de neuroimagen donde se muestran hipoactivas (Sabatini et al., 2000).

Por lo anterior podemos asumir que la fisiopatología de la EP depende de diversos mecanismos como la depleción de dopamina, la disfunción de las vías directa e indirecta de los ganglios basales, la disfunción de las proyecciones de los ganglios basales a la corteza y la anormal plasticidad cortical debido a la ausencia de estas.

ENFERMEDAD DE PARKINSON



5. Escalas de Medición y Estadios de la Enfermedad de Parkinson

En la actualidad existen diversas pruebas que nos permiten aproximarnos a la situación del paciente. Estos cuestionarios y escalas nos permiten evaluar las características métricas para utilizar un lenguaje común entre clínicos e investigadores. Las dos más utilizadas en la EP son la escala de Hoehn & Yahr (Hoehn & Yahr, 1967) y la Escala Unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS-*Unified Parkinson's disease Rating Scale*) (Fahn, 1987) que detallo a continuación.

Hoehn & Yahr

La escala de Hoehn & Yahr es una de las escalas clasificadas como elemental, está ampliamente difundida y existen versiones modificadas de la original. La escala es utilizada para medir la intensidad de la enfermedad de manera sencilla en cinco grados y se aplica en muchos estudios para categorizar a los pacientes en grupos (Tabla5).

Tabla 5. Hoehn & Yahr.

ESTADIO 1	<p>Afectación en un solo lado.</p> <p>Síntomas Leves.</p> <p>Síntomas molestos, pero no incapacitantes.</p>
ESTADIO 2	<p>Afectación bilateral.</p> <p>Sin alteración en equilibrio.</p> <p>Marcha y postura afectadas.</p>

ESTADIO 3	<p>Afectación bilateral leve a moderada.</p> <p>Inestabilidad postural.</p> <p>Físicamente independiente.</p>
ESTADIO 4	<p>Afectación bilateral grave.</p> <p>Aún logra bipedestación y marcha.</p> <p>Dependencia parcial.</p>
ESTADIO 5	<p>Invalidez total.</p> <p>No logra bipedestación o marcha independiente.</p>

Escala Unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson UPDRS

La escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson es la escala de valoración del estado más exhaustiva del paciente. Es actualmente la escala líder en la evaluación de la EP para estudios de investigación clínica y es la medida de referencia para las agencias reguladoras a nivel mundial. Se correlaciona adecuadamente con otros instrumentos. Su fiabilidad intra-observador es buena, así como su fiabilidad entre observadores. Requiere 20 a 30 minutos para completarse.

Consta de 42 ítems agrupados en cuatro secciones

- I. Estado Mental, conducta y estado de ánimo (4 ítems; puntuación entre 0 y 16 puntos).

- II. Actividades de la vida diaria (13 ítems; puntuación entre 0 y 52 puntos).
- III. Examen motor (14 ítems; oscila entre 0 y 108 puntos)
- IV. Complicaciones (11 ítems; puntuación entre 0 y 23 puntos).
- V. Su puntuación total oscila entre 0 – 199 puntos.

Habitualmente, las secciones I, II y IV se realizan por entrevista con el paciente y/o cuidador, mientras que la sección III requiere de una exploración neurológica estructurada (Fahn, 1987).

6. Pronóstico

A pesar de intensas investigaciones, hasta la fecha, no se ha encontrado la manera de prevenir la progresión de la enfermedad. La EP, al ser degenerativa, representa una causa importante de discapacidad en el adulto. En México, más del 60% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dificultad para moverse solos, el 68% de los pacientes se siente avergonzado por su falta de movilidad, el 45% tiene dificultad para comunicarse verbalmente, una tercera parte presenta dificultades para comer por disfagia y el 72% presenta depresión. (Martínez-Jurado, Cervantes-Arriaga, & Rodríguez-Violante, 2010)

7. Tratamiento Farmacológico

La piedra angular del manejo de los síntomas motores descritos es el tratamiento dopaminérgico, el cual resulta sumamente efectivo al inicio, pero eventualmente el paciente comienza con fluctuaciones motoras y complicaciones de la EP hasta que se vuelve resistente al mismo.

Levodopa, en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa de dopa, provee el mayor beneficio sintomático con los menores efectos adversos a corto plazo para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, sin embargo, el uso de levodopa a largo plazo se asocia al desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias.

Se ha demostrado que el tratamiento inicial con un agonista dopaminérgico, al cual posteriormente se le añade levodopa, se asocia con menores complicaciones motoras que en el tratamiento con solo levodopa.

El tratamiento temprano de la Enfermedad de Parkinson con un inhibidor de la MAO-B, agonista dopaminérgico, o amantadina, son alternativas útiles al tratamiento con levodopa. Añadiendo entacapona al inicio de terapia con levodopa puede reducir el desarrollo de complicaciones motoras. (Hauser & Zesiewicz, 2007)

Hasta ahora L-Dopa es el medicamento sintomático más potente para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, sin embargo, su mayor limitación son sus complicaciones motoras a largo plazo (“*wearing off*”, discinesias, distonías).

Retrasar la progresión de la enfermedad con terapia neuroprotectora puede postergar la necesidad de L-Dopa.

Medicamentos neuroprotectores:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (rasagilina, safinamida)
- Mejoramiento mitocondrial (coenzima Q10, creatina)
- Actividad antiapoptótica
- Actividad antiinflamatoria
- Inhibición de la agregación de proteínas
- Actividad neurotrófica

Medicamentos alternos a L-Dopa:

- Agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol)
- Inhibidores de la MAO-B (rasagilina, safinamida)
- Inhibidores de la COMT (entacapona, tolcapona)
- Inhibidores de la recaptura de dopamina (NS-2330)
- Mejoramiento mitocondrial (coenzima Q10, creatina)
- Antagonista de NMDA (amantadina, memantina)
- Agentes antiinflamatorios (minociclina, inhibidores de COX)

(Bonuccelli & Dotto, 2006)

8. Tratamiento no Farmacológico

En las últimas décadas se han buscado múltiples opciones para el manejo de los síntomas motores y no motores en la EP para los pacientes que presentan falla de

respuesta al tratamiento farmacológico establecido. Entre estas opciones se encuentra la estimulación cerebral profunda (DBS) que, aunque ha resultado ser efectiva en algunos pacientes, representa un procedimiento invasivo para los mismos y conlleva riesgos quirúrgicos. La DBS resulta superior en el control de los síntomas motores en la EP que la mejor terapia médica, sin embargo, estudios han establecido que solo el 5 % de los pacientes con EP son elegibles para esta, aunado a que al ser un procedimiento médico invasivo conlleva riesgos quirúrgicos. (Cacciola, 2008)

El Estado Nutricional y Metabólico en la Enfermedad de Parkinson

1. El peso en la Enfermedad de Parkinson.

Múltiples estudios demuestran que hay cambios en el peso de pacientes con EP, la mayoría indicando una disminución del Índice de Masa Corporal (IMC) en relación con sujetos control. (Van der Marck et al., 2012)

Frecuentemente se observa pérdida de peso involuntaria en los pacientes con EP (Akbar et al., 2015; C. G. Bachmann, Zapf, Brunner, & Trenkwalder, 2009; Cornelius G. Bachmann & Trenkwalde, 2006; Beyer, Palarino, Michalek, Busenbark, & Koller, 1995; Cersosimo et al., 2018; Chen, Zhang, Herna, Willett, & Ascherio, 2003; Kashihara, 2006; B. Lorefält et al., 2004; Pålhagen et al., 2005; Uc et al., 2006) afectando hasta el 52% de ellos. (Chen et al., 2003)

Sin embargo, pesar de la evidencia sobre la pérdida de peso aún hay controversia acerca de si hay un aumento del mismo en etapa temprana de la enfermedad, según indican algunos estudios previos. (M. Barichella, Marczewska, Vairo, Canesi, & Pezzoli, 2003; S. Lindskov et al., 2014; Vikdahl, Carlsson, Linder, Forsgren, & Håglin, 2014)

A pesar de la evidencia de las variaciones de peso que existen en los pacientes con EP aún existe mucha controversia acerca de las causas que lo originan.

Existen diversos factores que pueden influir en la pérdida de peso, tales como los propios síntomas motores de la enfermedad (bradicinesia, rigidez, temblores y congelamiento) (Cornelius G. Bachmann & Trenkwalde, 2006) y los síntomas no motores de la enfermedad como la hiposmia (Sharma & Vassallo, 2014), disfagia, disminución gastrointestinal, depresión y demencia (S. M. Fereshtehnejad et al., 2014; Kashihara, 2006; B. Lorefält et al., 2004; Pålhagen et al., 2005; Sharma & Vassallo, 2014; Sheard, Ash, Silburn, & Kerr, 2011; Uc et al., 2006). De igual manera los efectos adversos de los medicamentos utilizados como parte del tratamiento (Beyer et al., 1995), así como la polifarmacia. (Sheard, Ash, Mellick, Silburn, & Kerr, 2013)

Otros factores, ajenos a la enfermedad, que deben considerarse en la pérdida de peso son el estatus socioeconómico del paciente, hábitos alimenticios, IMC de la población estudiada.

Factores pronósticos en la pérdida de peso

Sigue en debate si la pérdida de peso está más fuertemente asociada a la severidad de la EP o a la duración de la misma. Varios estudios alegan que la pérdida de peso es proporcional a la severidad de la EP (Van der Marck et al., 2012), mientras que otros indican que tiene una mayor asociación a la edad y duración de la EP (Jaafar, Gray, Porter, Turnbull, & Walker, 2010). Consideramos que es importante tomar en cuenta los distintos factores que pueden influir en la severidad de la enfermedad: (1) la velocidad de progresión de la EP; (2) control de la enfermedad, es decir, apego al tratamiento y capacidad del médico para establecer la terapia más apropiada para el paciente; (3) y la edad del paciente al momento de diagnóstico. (Sheard et al., 2013)

2. Composición Corporal en la Enfermedad de Parkinson.

A pesar de tener bien documentada la pérdida de peso en pacientes con EP. Las características de su composición corporal no han sido aun bien definidas y existen diversas teorías acerca de la misma.

En un estudio en Suecia (2016) se demostró que el principal cambio durante el curso de la enfermedad es una redistribución en la composición corporal de músculo a grasa (Susanne Lindskov, Sjöberg, Hagell, & Westergren, 2016), sin embargo, se desconoce la causa de este cambio. Otro estudio de Italia en el 2003 demostró que en su muestra pacientes con EP en estadios avanzados hay un exceso de adiposidad con

una disminución de la masa magra corporal, definido como una obesidad sarcopénica (Petroni et al., 2003), lo cual representa una característica común de malnutrición en ancianos. Mientras que otro estudio del 2012, también en Italia, señaló que los pacientes con EP muestran una disminución del porcentaje de grasa corporal en comparación a controles sanos, debido principalmente a una reducción del tejido adiposo subcutáneo. (Cereda et al., 2012)

3. Estado Metabólico en la Enfermedad de Parkinson.

Cuando hablamos del estado metabólico de un individuo es necesario describir múltiples términos:

- El gasto energético total diario (GETD) representa la energía que el organismo consume y está constituido por la suma de la tasa metabólica basal (TMB) y el gasto energético ligado a la actividad física (GEAF).
- La TMB es la mínima cantidad de energía que un organismo requiere para estar vivo y representa del 60 al 70% del total del GETD en la mayoría de los adultos sedentarios. Se debe tomar con el sujeto en reposo, acostado, en vigilia y en ayuno de 10 a 12 horas con condiciones controladas de temperatura ambiental (22 a 26 grados centígrados) en ausencia de infección o estrés físico. Difiere de la Tasa Metabólica en Reposo en que en esta no se pide el ayuno. Varía dependiendo de la composición corporal en especial de la masa corporal magra.

(Levine, 2005)

Tasa Metabólica Basal y la Enfermedad de Parkinson.

El incremento de los requerimientos energéticos en la EP ha sido descrito en la literatura y se ha asociado con los síntomas motores de la EP.

Planteamiento del Problema

Múltiples estudios han descrito cambios de peso en los pacientes con EP. La mayoría describe una pérdida involuntaria de peso con riesgo aumentado de malnutrición en este grupo. Sin embargo, algunos autores han reportado hallazgos contradictorios o incluso opuestos describiendo una prevalencia aumentada de sobrepeso y obesidad en los individuos con EP y un aumento de peso al inicio de la enfermedad. Aunado a esto; un estudio realizado en población mexicana describe una mayor prevalencia de sobrepeso en los pacientes con EP que en el grupo control pudiendo esto representar una variación en nuestra población mexicana con respecto a lo encontrado en otras poblaciones.

Las características de composición corporal de los pacientes con EP aún no se han establecido. Algunos estudios sugieren que los cambios de peso en pacientes con EP podrían estar relacionados con una disminución en su índice de masa corporal (IMC)

debido a la pérdida de tejido graso corporal, mientras que otros sugieren que esta pérdida de peso podría estar relacionada con la redistribución del músculo por grasa.

A pesar de la creciente evidencia con respecto a los cambios de peso en la EP, sus causas aún no se comprenden bien ya que existen diversos factores que pueden influir en la pérdida de peso, tales como los propios síntomas motores de la enfermedad (bradicinesia, rigidez, temblores y congelamiento) (Cornelius G. Bachmann & Trenkwalde, 2006) y los síntomas no motores de la enfermedad como la hiposmia (Sharma & Vassallo, 2014), disfagia, disminución gastrointestinal, depresión y demencia. (S. M. Fereshtehnejad et al., 2014; Kashihara, 2006; B. Lorefält et al., 2004; Pålhagen et al., 2005; Sharma & Vassallo, 2014; Sheard et al., 2011; Uc et al., 2006)

Los efectos adversos de los medicamentos utilizados como parte del tratamiento podrían estar jugando un papel importante en las variaciones de peso (Beyer et al., 1995), así como la polifarmacia. (Sheard et al., 2013)

Otros factores, ajenos a la enfermedad, que deben considerarse en la pérdida de peso son el estatus socioeconómico del paciente, hábitos alimenticios e IMC de la población estudiada.

El incremento de los requerimientos energéticos en los pacientes con EP ha sido descrito en la literatura y se ha asociado con los síntomas motores de la enfermedad. Sin embargo, este aumento en el gasto energético no ha sido evaluado en relación con

la composición corporal y la situación clínica de los pacientes y nunca ha sido descrito en población mexicana.

Justificación

En todo el mundo, la enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer. Su incidencia aumenta con la edad y afecta aproximadamente al 1-4% de la población mayor de 60 y 80 años, respectivamente (de Lau & Breteler, 2006). La pérdida de peso involuntaria se ve comúnmente en pacientes con EP (Akbar et al., 2015; C. G. Bachmann et al., 2009; Cornelius G. Bachmann & Trenkwalde, 2006; Beyer et al., 1995; Cersosimo et al., 2018; Chen et al., 2003), con una prevalencia y riesgo de desnutrición de aproximadamente 24% y 60%, respectivamente (Sheard et al., 2011). Aunque la pérdida de peso se ha asociado con la progresión de la EP, la gravedad (B. Lorefält et al., 2004), también ocurren en fases tempranas de la enfermedad y a pesar de tener una ingesta de energía adecuada o incluso mayor (Cheshire & Wszolek, 2005; Davies, King, & Davies, 1994; B. Lorefält et al., 2004). La desnutrición y el bajo peso se asocian negativamente con la calidad de vida de los pacientes con EP (Akbar et al., 2015; Cersosimo et al., 2018; Ma et al., 2018; Sharma & Vassallo, 2014). Ambos se han asociado con deficiencia de vitamina D, disminución de la densidad mineral ósea, fracturas óseas, deterioro cognitivo, hipotensión ortostática y discinesia (Cornelius G. Bachmann & Trenkwalde, 2006; Fernández et al., 2007; Sarabia Alcocer, Can Valle, & Guerrero Ceh, 2016) y podrían ser una fuente importante de aumento de la discapacidad y la mortalidad (Ma et al., 2018; Sharma & Vassallo, 2014). Por esta razón, es fundamental

comprender mejor los cambios en la composición corporal (p. Ej., Grasa, masa muscular, etc.) que se producen en pacientes con EP a fin de proporcionar información adicional sobre las estrategias que podrían utilizar la modificación de la composición corporal como un enfoque para prevenir las complicaciones observadas en pacientes con EP con pérdida de peso.

Capítulo: 2- Marco Teórico

Enfermedad de Parkinson, peso corporal y composición corporal

Enfermedad de Parkinson y Pérdida de Peso

1. Causas

Existen muchos factores que pueden verse involucrados, tales como duración de la enfermedad, severidad de los síntomas, síntomas motores (discinesias) y no motores (depresión, disfagia) que limiten la ingesta de comida, el tratamiento dopaminérgico, aumento del metabolismo, entre otros. Cabe destacar el riesgo que presentan estos pacientes de desarrollar desnutrición y/o malnutrición como acompañante de esta pérdida de peso, deteriorando aún más su salud.

Davies K. N. *et al.* describieron en 1994 que 15 pacientes con EP que bajaron un promedio de 6.2kg tuvieron significativamente menos masa grasa que el grupo control (Davies et al., 1994). Tomando en cuenta que los pacientes tuvieron un mayor consumo de calorías, se concluyó que la pérdida de peso pudiera reflejar un aumento de la tasa metabólica o alteración del metabolismo del músculo. De forma similar, pero con una muestra más grande (n=468) en otro estudio (Chen et al., 2003) se encontró que el peso de los pacientes era estable hasta varios años antes del diagnóstico y después disminuyó significativamente, además de que los pacientes tienden a aumentar su consumo de energía cuando su peso comienza a disminuir. Se concluyó que la pérdida de peso en pacientes con EP es un proceso continuo que comienza varios años antes del diagnóstico y no se debe a la disminución del consumo de energía. Posteriormente Cheshire Jr W. P. *et al* mencionó que el IMC de 100 pacientes con EP estaba disminuido en un 9% en comparación con los grupos controles (pacientes con temblor esencial o espondilosis cervical) (Cheshire & Wszolek, 2005). También se observó una disminución del IMC en 24 pacientes en comparación con sus años pre-sintomáticos. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en fases tempranas de la enfermedad, por lo que la pérdida de peso podría ser una característica temprana de la EP, incluso preceder las manifestaciones extrapiramidales.

Un estudio en el 2007 (Fernández et al., 2007) evaluó el impacto de la composición corporal en el hueso y metabolismo mineral en la EP. De los 22 pacientes estudiados, las mujeres presentaron significativamente menor IMC, masa grasa y densidad mineral ósea (DMO) en comparación con el grupo control. Se encontró además una correlación significativamente positiva entre los niveles de 25 OHD y

contenido mineral óseo, concluyendo que la masa ósea disminuida en mujeres se asocia a alteraciones en la composición corporal y niveles bajos de 25 OHD.

Es importante tomar en cuenta que dentro de los cambios en la composición corporal asociados a la edad, hay una disminución de la masa libre de grasa (Geisler et al., 2016) en personas de la tercera edad en comparación con adultos jóvenes. Es un factor a considerar ya que la mayoría de los pacientes con EP se encuentran en este grupo de edad.

2. Disminución de peso y cambios en composición corporal relacionado a severidad de la enfermedad

Al investigar un vínculo entre la disminución de peso y la EP es muy discutido si se relaciona con la duración de la enfermedad o con la severidad de los síntomas, siendo que la mayoría de los autores lo atribuyen a esta última. En un estudio en 1995 (Beyer et al., 1995) se encontró que los pacientes con EP (n=51) tienen un riesgo 4 veces mayor de bajar más de 10 libras en comparación con el grupo control (odds ratio >4.2). Fue de los primeros en describir que los pacientes con EP en etapas más avanzadas presentan una mayor pérdida de peso.

Posteriormente Lorefält *et al.* describieron que el 73% de un total de 26 pacientes con EP bajaron de peso durante un seguimiento de 2 años, a pesar de que el consumo energético y el tiempo en reposo aumentaron (B. Lorefält et al., 2004). La

disminución de peso fue más notoria en pacientes con síntomas más severos y con una función cognitiva disminuida. Posteriormente en el 2009 (Birgitta Lorefält, Toss, & Granérus, 2009) describieron que la disminución peso fue en parte considerable secundaria a la pérdida de masa grasa. Esta disminución de peso se correlacionó con el aumento de los síntomas de la enfermedad, concluyendo que la pérdida de peso se relaciona, al menos en parte, con la severidad clínica de la EP. Es importante tomar en cuenta que en 14 de los 26 pacientes estudiados, la disminución de peso fue en los primeros 2 años posterior a su diagnóstico, aún sin haber recibido tratamiento médico, mientras que los otros 12 habían sido tratados con L-dopa por 5 ± 2.7 años. De manera similar, Markus H. S. *et al.* concluyeron que la pérdida de peso en los pacientes se debe principalmente a la pérdida de grasa, más que a la de músculo, y que su patogénesis es probablemente multifactorial aunque las discinesias juegan un papel importante. (Markus, Tomkins, & Stern, 1993)

En otro estudio en el 2006 (Uc et al., 2006) se compararon 49 pacientes con EP con 78 controles a lo largo de 7.2 ± 0.5 años. La pérdida de peso fue clínicamente significativa ($>5\%$) en ambos grupos, siendo en el 55.6% y 20.5% de los pacientes con EP y grupo control, respectivamente. Se concluyó que los pacientes pierden peso tanto en fases tempranas como avanzadas de la enfermedad, pero no en el periodo presintomático, además de que fue más prominente en la etapa avanzada. Coincidiendo con los autores previos, se determinó la severidad del parkinsonismo como el único factor de riesgo independiente para la pérdida de peso.

Más recientemente en el 2012 van der Marck *et al.* describieron en un meta-análisis que los pacientes con EP presentan un IMC significativamente menor en comparación con controles, relacionándose con la severidad de la enfermedad y no con su duración. (Van der Marck et al., 2012)

3. Disminución de peso/cambios en composición corporal relacionado a duración de la enfermedad

Por otro lado, hay estudios que atribuyen la disminución de peso principalmente a la duración de la enfermedad. En el 2010 en un estudio (Jaafar et al., 2010) con 136 pacientes con EP se encontró que el 15% presenta un IMC menor a 20, asociándose a una mayor edad del paciente y mayor duración de la enfermedad, y no al puntaje del UPDRS o escala de Hoehn y Yahr, ambos marcadores de la progresión de la enfermedad. Recientemente en el 2018 (Cersosimo et al., 2018) en un estudio con 144 pacientes con EP, 48.6% presentaron pérdida significativa de peso. Al igual que el estudio previo, aquellos que perdieron más peso eran significativamente mayores en edad, tenían una duración de la enfermedad mayor y puntajes más altos en la escala de Hoehn y Yahr, UPDRS-III así como en la escala de los síntomas no dopaminérgicos. Llama la atención que el apetito en los que bajaron de peso no cambió (35.7%), disminuyó (31.4%) o incluso aumentó (32.9%). Cabe destacar que en estos estudios no se especifica si la duración de la enfermedad se basa en el debut de los síntomas o cuando se estableció el diagnóstico de EP. Esto puede ocasionar variedad en la duración ya puede tardar meses o años en establecerse un diagnóstico.

En un estudio más reciente (Tan et al., 2018) se demostró que pacientes con EP (n=93) tienen un IMC, índice de masa grasa y porcentaje de grasa corporal menores que el grupo control, asociándose a un mayor riesgo de fluctuaciones motoras y periodos OFF impredecibles. Estos cambios en la composición corporal también se asociaron a niveles mayores de IGF-1 y marcadores inflamatorios (IFN γ , IL-17 y NF- κ b), mostrando evidencia preliminar que la disminución de grasa corporal puede representar un estado subclínico de inflamación. Se encontró también que los pacientes presentaron mayor prevalencia de sarcopenia (no significativa) y fragilidad (significativa). Por lo que se concluyó que existe una disminución de la grasa corporal con preservación relativa del músculo esquelético, y una alta prevalencia de fragilidad, asociada a una edad mayor y severidad de síntomas motores.

4. Disminución de peso y deterioro cognitivo

Un estudio en el 2012 con 104 pacientes con EP (Kim et al., 2012) fue el primero en comparar los cambios cognitivos con cambios en el IMC, encontrándose que una disminución de peso en los primeros 6 meses a partir del diagnóstico puede ser un indicador útil de futuro riesgo de demencia.

5. Relación entre el tratamiento médico y el cambio de peso.

Varios autores han mencionado la influencia del tratamiento dopaminérgico en la disminución de peso en la EP. Pálhagen S *et al.* describieron una pérdida de peso en

los pacientes antes y durante el tratamiento con l-dopa (Pålhagen et al., 2005). De los 28 pacientes estudiados, 15 eran de diagnóstico nuevo y 13 ya habían sido tratados por 5 ± 2.7 años. La diferencia de masa grasa entre pacientes nuevos y controles no fue significativa al inicio ni al año de seguimiento, pero sí fue menor en los nuevos a los 2 años, al aparecer los síntomas. Sin embargo, no hubo correlación significativa entre l-dopa y cambio en el peso, por lo que se concluyó que la enfermedad juega un papel en la pérdida de peso, pero se sugiere que el tratamiento con l-dopa por sí puede contribuir a la pérdida de peso. Posteriormente en el 2009 (C. G. Bachmann et al., 2009) en un estudio se demostró que pacientes con EP avanzado presentaban menor IMC en comparación con controles de la misma edad, además de que estos pacientes reciben una dosis mayor acumulada de levodopa, y ésta podría ser la responsable de pérdida de peso. Más recientemente en el 2015, Akbar U. *et al.* observaron que la edad y el uso de levodopa se asociaron significativamente con la pérdida de peso, y ésta, con una disminución en la calidad de vida (Akbar et al., 2015). A diferencia de estos autores, un estudio más reciente (Tan et al., 2018) no encontró asociación entre la terapia dopaminérgica y la disminución de grasa corporal.

Enfermedad de Parkinson y Aumento de Peso

Por otro lado, otros autores refieren que hay un aumento de peso en los pacientes con EP, y no una disminución de peso como muchos describieron. En el 2003 (M. Barichella et al., 2003) se encontró que el bajo peso es poco común en la EP al estudiar 364 pacientes de una población italiana, concluyendo que probablemente se debía a la mayor prevalencia de sobrepeso en la población italiana y la terapia antiparkinsoniana.

De igual manera, en uno de los estudios mencionados anteriormente (C. G. Bachmann et al., 2009) se encontró que de 166 pacientes estudiados la mayoría tenía peso normal o sobrepeso (15.7% obesos, 33.7% sobrepeso, 46.4% normal y 4.2% con bajo peso). Otro estudio en México (Morales-Briceño, Cervantes-Arriaga, Rodríguez-Violante, Calleja-Castillo, & Corona, 2012) también demostró una mayor prevalencia de peso normal y sobrepeso en los pacientes con EP, sin embargo, con un IMC promedio significativamente menor en comparación con el grupo control.

En otro estudio más reciente (Vikdahl et al., 2014) donde se les dio seguimiento por 3 años a 58 pacientes con EP se encontró que hay un aumento de peso al inicio de la enfermedad, acompañado de aumento en masa grasa y circunferencia de cintura.

Enfermedad de Parkinson y Composición Corporal

Enfermedad de Parkinson y Sarcopenia

La sarcopenia, una pérdida de masa muscular y fuerza, en pacientes con EP ha sido descrita en 3 estudios en la población italiana. Petroni M. L. *et al* fueron de los primeros en describir este fenómeno observándose un exceso de adiposidad acompañado de una disminución de la masa magra, denominado obesidad sarcopénica, una característica frecuente en ancianos con malnutrición (Petroni et al., 2003). En estos pacientes se encontró también una disminución de los niveles de vitamina D asociado a osteopenia. En otro estudio (Michela Barichella et al., 2016) con 364 pacientes se

encontró una prevalencia de sarcopenia del 6.6% y dinapenia del 75.5%, observándose que la sarcopenia se asoció a una edad mayor, una mayor duración y severidad de la enfermedad y una mayor discapacidad en las actividades de la vida diaria. Por otro lado, la dinapenia se asoció más con otros parkinsonismos diferentes a la EP, edad mayor y discapacidad, mientras que la terapia física parece ser un factor protector. A diferencia del estudio anterior, ellos concluyeron que la sarcopenia no es tan común debido a que la masa musculoesquelética baja tampoco es frecuente (presente solo en 27 pacientes), por lo que probablemente tenga un papel menor en la discapacidad que estos pacientes pudieran presentar. Más recientemente en el 2018 (Vetrano et al., 2018) se estudiaron 210 adultos mayores con EP, en quienes se encontró que la sarcopenia si era común, siendo severa en 1 de cada 5 pacientes asociándose a la severidad de la enfermedad. Cabe destacar que en este estudio se utilizaron 3 escalas diferentes para definir la existencia de sarcopenia, donde se encontró una discrepancia significativa entre las 3 ya que se detectaba más que descartarla.

Enfermedad de Parkinson y Distribución Grasa

Otro dato importante a tomar en cuenta en relación a los cambios en la composición corporal son los cambios en la distribución de grasa corporal que pudieran presentarse en estos pacientes. Cereda E. *et al.* describieron que pacientes con EP, en comparación con un grupo control, mostraron un menor porcentaje de masa grasa, principalmente por disminución de grasa subcutánea, y parámetros bioquímicos (glucosa, colesterol total, triglicéridos y enzimas hepáticas), pero similar circunferencia de cintura (Cereda et al., 2012). Con esto concluyeron que los pacientes tienen un riesgo

cardiometabólico más favorable, independiente del estatus nutricional, composición corporal y distribución de grasa. A diferencia de Cereda E. *et al.*, Bernhardt D. *et al.* encontraron que no hubo diferencia del volumen total de grasa entre los pacientes y el grupo control (Bernhardt, Müller, Ludolph, Dupuis, & Kassubek, 2016). Sin embargo, concuerdan con en que hay una disminución significativa de grasa subcutánea con aumento del radio de grasa visceral:subcutánea. Cabe destacar que el cambio en la distribución no es el resultado de la pérdida de peso ya que el IMC no fue significativamente diferente.

Enfermedad de Parkinson y Estado Metabólico

Enfermedad de Parkinson y Tasa Metabólica Basal o Gasto Calórico Basal.

En relación con el metabolismo de los pacientes con EP, la mayoría de los autores hacen referencia a un aumento basal de éste, asociado a etapas más avanzadas de la enfermedad, y como posible mecanismo que desencadena la disminución de peso en estos pacientes. Levi S. *et al.* fueron de los primeros en describir este fenómeno al encontrar un aumento significativo del gasto energético en reposo en pacientes con EP (n=14) en comparación con los controles, expresado en kJ/kg de peso corporal/24h o kJ/kg de masa magra/24h (Levi, Cox, Lugon, Hodkinson, & Tomkins, 1990). Posteriormente Broussolle E. *et al.* encontraron un aumento del gasto energético en los pacientes con EP (n=18), pero sin relacionarse con la severidad o duración de la enfermedad, ni con la pérdida de peso usualmente observada en la enfermedad

(Broussolle, Borson, Gonzalez de Suso, Chayvialle, & Beylot, 1991). Tampoco hubo diferencia entre los pacientes con o sin tratamiento. Un año después otro estudio (Markus, Cox, & Tomkins, 1992) demostró un aumento del gasto energético en reposo, tanto en pacientes con EP (n=12) tratados como los que no, en comparación con el grupo control. Por lo que se concluyó que el gasto energético en reposo (expresado en $\text{J min}^{-1} \text{kg}^{-1}$ de peso corporal y $\text{J min}^{-1} \text{kg}^{-1}$ de masa magra) es mayor en pacientes con EP, incluso bajo buen tratamiento médico. Como se mencionó anteriormente, en 1994 Davies K. N. *et al* postularon que la pérdida de peso pudiera reflejar un aumento de la tasa metabólica o alteración del metabolismo del músculo (Davies et al., 1994). Más recientemente en el 2013 (Capecci et al., 2013) se estudió el gasto energético en reposo en pacientes con EP en estado ON y OFF. Se encontró que, en estado OFF, el gasto energético en reposo fue significativamente mayor en pacientes en etapa IV de Hoehn y Yahr que en etapa II, éste aumento se asoció significativamente a la duración de la enfermedad y la rigidez que presentaban los pacientes. Mientras que en estado ON el gasto energético en reposo disminuyó aproximadamente un 8% en todos los pacientes, independiente de la duración de la enfermedad o etapa de Hoehn y Yahr. Se encontró también que el IMC fue inversamente proporcional a la duración de la enfermedad y el puntaje motor del UPDRS en el estado OFF, y directamente proporcional en estado ON.

A diferencia de los estudios anteriores, Margaliot Kalifa T. *et al*. concluyeron que el gasto energético en reposo es normal en pacientes con EP en comparación con el grupo control, pero aumentaba al mantener una postura y al realizar ejercicio aeróbico de leve intensidad (Margaliot Kalifa, Ziv, Bergman, Nusair, & Arkadir, 2018). Sin embargo, fue una muestra menor (n=10) y eran pacientes con EP recién diagnosticada y sin tratamiento dopaminérgico. De igual manera, en uno de los estudios ya mencionados (B. Lorefält et al., 2004) donde el 73% de los pacientes bajaron de peso a pesar de que

el consumo energético y el tiempo en reposo aumentaron, se cree que pudiera indicar un aumento de la actividad metabólica, sin embargo, no se demostró un aumento del gasto energético en reposo.

Enfermedad de Parkinson y Gasto Energético Total

Otros estudios se enfocaron en la valoración del gasto energético diario en lugar del gasto energético en reposo. Toth M. J. *et al.* fueron los primeros en describir esta característica en pacientes con EP en 1997 (Toth, Fishman, & Poehlman, 1997). Destacaron la importancia de valorar el gasto energético diario ya que estudios previos (Broussolle *et al.*, 1991; Levi *et al.*, 1990; Markus *et al.*, 1992) se enfocaron solo en el gasto energético en reposo, siendo que éste constituye el 60-80% del gasto diario, el 20-40% restante es muy variable entre sujetos dado que se compone principalmente de la actividad física. Al estudiar 16 pacientes y compararlos con el grupo control, encontraron que el gasto energético diario fue 15% menor en los pacientes principalmente secundario a una disminución del gasto energético por actividad física, sugiriendo que probablemente los síntomas de la enfermedad promuevan la disminución de la actividad física de los pacientes. Mientras que no se encontró diferencia en el gasto energético en reposo entre pacientes y grupo control, ni diferencia en la masa grasa y masa libre de grasa. Aunque la actividad muscular excesiva de los pacientes en la forma de rigidez o temblor puede contribuir al aumento del gasto energético en reposo, el efecto resultante en la EP es una disminución del gasto energético diario. Otro estudio (Delikanaki-Skaribas, Trail, Wong, & Lai, 2009) analizó el gasto energético diario pero comparando 2 grupos de pacientes con EP, uno con 10

pacientes que habían disminuido más de 4.5kg de peso desde el inicio de la enfermedad y otro grupo de 10 pacientes con disminución de peso menor a 1kg desde el inicio de la enfermedad, denominados como grupo con disminución de peso y grupo con peso estable, respectivamente. No encontraron diferencia en cuanto al gasto energético diario, en reposo ni ingesta energética, por lo que se concluyó que la disminución de peso no puede ser totalmente explicada por un aumento del gasto energético diario.

Enfermedad de Parkinson y Estado Nutricional

Enfermedad de Parkinson asociado a Desnutrición y Malnutrición

Se conoce como malnutrición a la deficiencia, exceso o desbalance de un amplio rango de nutrientes resultando en efectos adversos medibles en la composición corporal, función y resultado clínico (Saunders, Smith, & Stroud, 2011). Mientras que la desnutrición se usa para referirse a un estado nutricional generalmente pobre, implicando también una subalimentación (Shetty, 2006). No obstante, ambos términos son muchas veces intercambiados en la literatura.

Se ha escrito mucho sobre la prevalencia de desnutrición en la EP, principalmente en etapas avanzadas de la enfermedad. Markus H. S. *et al.* fueron de los primeros en describirlo. Estudiaron 95 pacientes con EP, de los cuáles 23.6% de los hombres y 22.5% de las mujeres presentaron desnutrición, siendo más prevalente y severa en etapas avanzadas de la enfermedad (Markus et al., 1993). Se encontró que los

pacientes con discapacidad severa tuvieron un IMC significativamente menor que los pacientes con discapacidad similar por enfermedad crónica de primera motoneurona (grupo control), sugiriendo que la desnutrición no se debe solo a enfermedad crónica o inmovilidad. Otro dato relevante fue que la correlación entre los índices antropométricos y las características clínicas demostraron que las discinesias moderadas-severas fue el parámetro clínico que más fuertemente se relaciona con la desnutrición. En otro estudio (Jaafar et al., 2010) de los 136 pacientes estudiados, el 23.5% se encontró en un riesgo medio-alto de malnutrición al ser evaluados mediante el *Malnutritional Universal Screening Tool* (MUST). En otro estudio en el 2013 (Sheard et al., 2013) se observó que el 15% de los pacientes presentaban malnutrición, la mayoría eran pacientes ancianos y tenían síntomas más severos. El puntaje en el UPDRS y la dosis diaria de levodopa por kilogramo de peso fueron significativamente mayor en los malnutridos. Se encontraron como predictores significativos para malnutrición una edad mayor al momento del diagnóstico, alta dosis de levodopa, mayor puntaje de UPDRS y mayor depresión.

Posteriormente Fereshtehnejad S. M. *et al.* realizó un estudio con 143 pacientes recién diagnosticados en donde 2.1% de los pacientes presentaron malnutrición y 25.9% riesgo de malnutrición, sin embargo, el puntaje final del MNA no fue significativo entre pacientes y controles. Por lo que se concluyó que los pacientes con EP leve-moderado tienen el mismo estatus nutricional que el grupo control (S.-M. Fereshtehnejad et al., 2014). El mismo autor realizó el seguimiento más prolongado de pacientes para publicar nuevos resultados donde demostró con 150 pacientes que el 25.3% se encontraba en riesgo de malnutrición y el 2.1% se encontraba desnutrido, observándose que el puntaje del UPDRS y la duración de la enfermedad tuvieron una correlación significativamente

inversa con el puntaje del *Mini Nutritional Assessment* (MNA). La media de Hoehn y Yahr fue significativamente mayor en los pacientes con un estatus nutricional anormal, además de que estos pacientes presentaron ansiedad, depresión y fatiga más severas. Por lo que se concluyó que la duración de la enfermedad, la severidad de los síntomas motores y psiquiátricos y la fatiga se asocian con el estatus nutricional en los pacientes con EP (S. M. Fereshtehnejad et al., 2014). Van Steijn J. *et al.* encontraron resultados similares al estudio previo, siendo que, de los 102 pacientes estudiados, 2% se encontraba en desnutrición y 20.5% en riesgo de desnutrición. Se encontró también que la dependencia y el apetito fueron los 2 factores de riesgo con valor predictivo más alto para tener un estatus nutricional no favorable. (Van Steijn et al., 2014)

Lindskov S. *et al.* estudiaron en el 2014 a 71 pacientes con EP y, a diferencia de otros estudios ya mencionados, se encontró que el **4% de los pacientes se encontraba en desnutrición, 62% en sobrepeso, solo 4% en riesgo de desnutrición pero un 87% en riesgo de malnutrición**, siendo el último dato similar a conclusiones pasadas (S. Lindskov et al., 2014). Posteriormente el mismo autor evaluó a 65 pacientes **por un periodo de 1 año**, en donde se encontró que la **discapacidad, los síntomas motores, las disautonomías y la terapia dopaminérgica aumentaron**, el **bajo peso fue poco común** al momento **basal y al año** de seguimiento, mientras que el **riesgo de malnutrición fue común pero estable** estando presente en el 88 y 92%, respectivamente (Susanne Lindskov et al., 2016). Cabe destacar que se usaron diferentes herramientas entre los autores para la determinación de desnutrición o malnutrición como el MNA, MEONF II, MUST y SCREEN II.

Capítulo; 3- Metodología

Hipótesis

Hipótesis 1:

Los pacientes con EP reportan pérdida de peso, presentan una menor MGC y una mayor TMB en comparación con los controles.

Hipótesis Alternativa 1:

Los pacientes con EP reportan aumento de peso, presentan una mayor MGC y una menor TMB en comparación con los controles sanos.

Hipótesis Nula 1:

Los pacientes con EP no reportan cambios en su peso, ni presentan diferencias en MGC y TMB en comparación con los controles sanos.

Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

Comparar el cambio de peso reportado, la composición corporal y el estado metabólico de los pacientes con EP contra controles sanos.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Determinar y comparar el cambio en el peso de los pacientes con EP contra controles sanos.

Determinar y comparar la composición corporal de los pacientes con EP contra controles sanos.

Determinar y comparar el estado metabólico de los pacientes con EP contra los controles sanos.

Materiales y Métodos

Criterios de Inclusión

Pacientes de la clínica Neurocenter que cumplan con las siguientes características.

- Con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson realizado por médico neurólogo según los criterios diagnósticos de la UK Parkinson's Disease Society Brain mencionados previamente en este documento.
- Edad mayor a 18 años y menor a 80.
- Que firmen el consentimiento informado (ver anexo).

Criterios de Exclusión

Pacientes con cualquiera de lo siguiente:

- Historia de Crisis Convulsivas o epilepsia.
- Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda o cualquier neurocirugía.
- Implante metálico o ferromagnéticos.
- Marcapasos cardíaco.
- Alcoholismo o uso de los siguientes medicamentos y/o drogas:
 - imipramina, amitriptilina, doxepin, nortriptilina, marprotilina, clorpromazina, clozapina, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, anfetaminas, cocaína, MDMA, éxtasis, fenilciclidina, ketamina, gama-hidroxiбутirato, alcohol, teofilina, mianserina, fluoxetino, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, reboxetina, venlafaxina, duloxetina, bupoprion, mirtazapina, flufenaxina, pimozida, haloperidol, olanzapina, quetiapina, aripripazol, ziprasidona, risperidona, cloroquina, mefloquina, imipenem, penicilina, ampicilina,

cefalosporinas, metronidazol, isoniazida, levofloxacino, ciclosporina, cloranbucilo, vincristina, metotrexate, arabinósido de citosina, BCNU, litio, anticolinérgicos, antihistamínicos, simpaticomiméticos, barbitúricos, benzodiazepinas, meprobamato y/o hidrato de cloral

- Parkinsonismo Plus u otros parkinsonismos no ideopáticos.

Criterios de Eliminación

Pacientes con alguno de los siguientes puntos

- Retiren su consentimiento informado.
- No completen la historia clínica
- No completen los estudios de composición corporal.

Tamaño de la muestra

Se realizará la población completa de pacientes con enfermedad de Parkinson que acuden a la clínica Neurocenter y que cuenten con los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión.

Se buscará un control sano por cada caso incluido en el estudio.

Variables del estudio

En la tabla 6 se describen las variables utilizadas en el estudio.

Tabla 6: Variables del Estudio

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Género biológico	Cualitativa dicotómica	Exploración física	Masculino/femenino
Antecedente de DM2	Antecedente conocido de DM2 (Hb1ac>6.5; glucosa sérica en ayuno >126mg/dl)	Cualitativa nominal	Expediente clínico	SI/NO
Antecedente de hipertensión	Antecedente conocido de hipertensión arterial (TA>140/90mmHg y/o uso de antihipertensivos)	Cualitativa nominal	Expediente clínico	SI/NO
Antecedente de enfermedad tiroidea	Antecedente conocido de hipotiroidismo o hipertiroidismo	Cualitativa nominal	Expediente clínico	SI/NO

Enfermedad de Parkinson	Diagnóstico de EP con base a los criterios de Queen Square Bank Criteria	Cualitativa nominal	Expediente clínico	SI/NO
Escala de Hoen y Yahr	Clasificación de severidad de la EP	Categórica ordinal	Exploración física	Estadio I-V
Duración de la enfermedad	Años transcurridos desde el inicio de los síntomas de la EP	Cuantitativa continua	Expediente clínico	Años
Edad al inicio	Edad al inicio de los síntomas	Cuantitativa continua	Expediente clínico	Años
UPDRS parte 2	Valoración de las actividades de la vida diaria en la escala UPDRS	Cuantitativa nominal	Exploración física	1 al 52
UPDRS parte 3	Valoración de la actividad motora en la escala UPDRS	Cuantitativa nominal	Exploración física	1 al 108
Dosis diaria de Levodopa	Cantidad de Levodopa administrada al día	Cuantitativa continua	Expediente clínico	Mg/día

Peso actual	Fuerza ocasionada por el campo gravitatorio sobre la masa del cuerpo	Cuantitativa continua	Exploración física	Kilogramos
Peso habitual	Peso que presentaba entre los 30 y 40 años reportado por el paciente	Cuantitativa continua	Expediente clínico	Kilogramos
Cambio del peso	Diferencia entre el peso habitual y el peso actual	Cuantitativa continua	Expediente clínico	Kilogramos
Talla	Distancia medida desde los pies hasta la cabeza, en posición erguida	Cuantitativa continua	Exploración física	Kilogramos
IMC	(Peso) entre (Talla al cuadrado)	Cuantitativa continua	Exploración física	Kg/m ²
Proteínas	Cantidad de proteínas en el cuerpo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Minerales	Cantidad de minerales en el cuerpo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos

Masa magra	Peso constituido por los órganos internos, huesos y músculos	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Masa libre de grasa	Peso corporal sin la masa grasa	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Masa grasa corporal	Peso de la masa grasa corporal	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Masa musculoesquelética	Peso de masa muscular esquelética	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Porcentaje de grasa corporal	Porcentaje que representa la grasa corporal del peso total	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Porcentaje (%)
Agua intracelular	Cantidad de agua total dentro de las células de todo el cuerpo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Litros
Agua extracelular	Cantidad de agua total fuera de las células de todo el cuerpo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Litros

Tasa metabólica basal	Cantidad de calorías necesarias al día para llevar a cabo funciones vitales en reposo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kcal/día
Circunferencia de cintura	Longitud de la circunferencia de la cintura	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Centímetros
Área grasa visceral	Volumen de grasa que rodea los órganos del abdomen	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	cm ²
Contenido mineral óseo	Peso de los huesos del cuerpo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Masa celular corporal	Peso constituido por componentes celulares	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Circunferencia del brazo	Longitud de la circunferencia del brazo	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Centímetros
Masa magra de la pierna derecha	Peso constituido por huesos y músculos de la pierna derecha	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos

Proporción de peso de pierna derecha	Proporción entre la masa magra y el peso de la pierna derecha	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Porcentaje (%)
Masa magra de la pierna izquierda	Peso constituido por huesos y músculos de la pierna izquierda	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Kilogramos
Proporción de peso de pierna izquierda	Proporción entre la masa magra y el peso de la pierna izquierda	Cuantitativa continua	Análisis de impedancia bioeléctrica	Porcentaje (%)
Tasa metabólica en reposo	Cantidad de calorías necesarias al día para llevar a cabo funciones vitales en reposo	Cuantitativa continua	Calorimetría indirecta con base al consumo de oxígeno y dióxido de carbono exhalado, calculado mediante la ecuación de Weir modificada	Kcal/día

Tasa metabólica en reposo por kilogramo de peso corporal	Cantidad de calorías necesarias al día para llevar a cabo funciones vitales en reposo en relación al peso corporal	Cuantitativa a continua	Tasa metabólica en reposo dividida por el peso actual	Kcal/día/kg
--	--	-------------------------	---	-------------

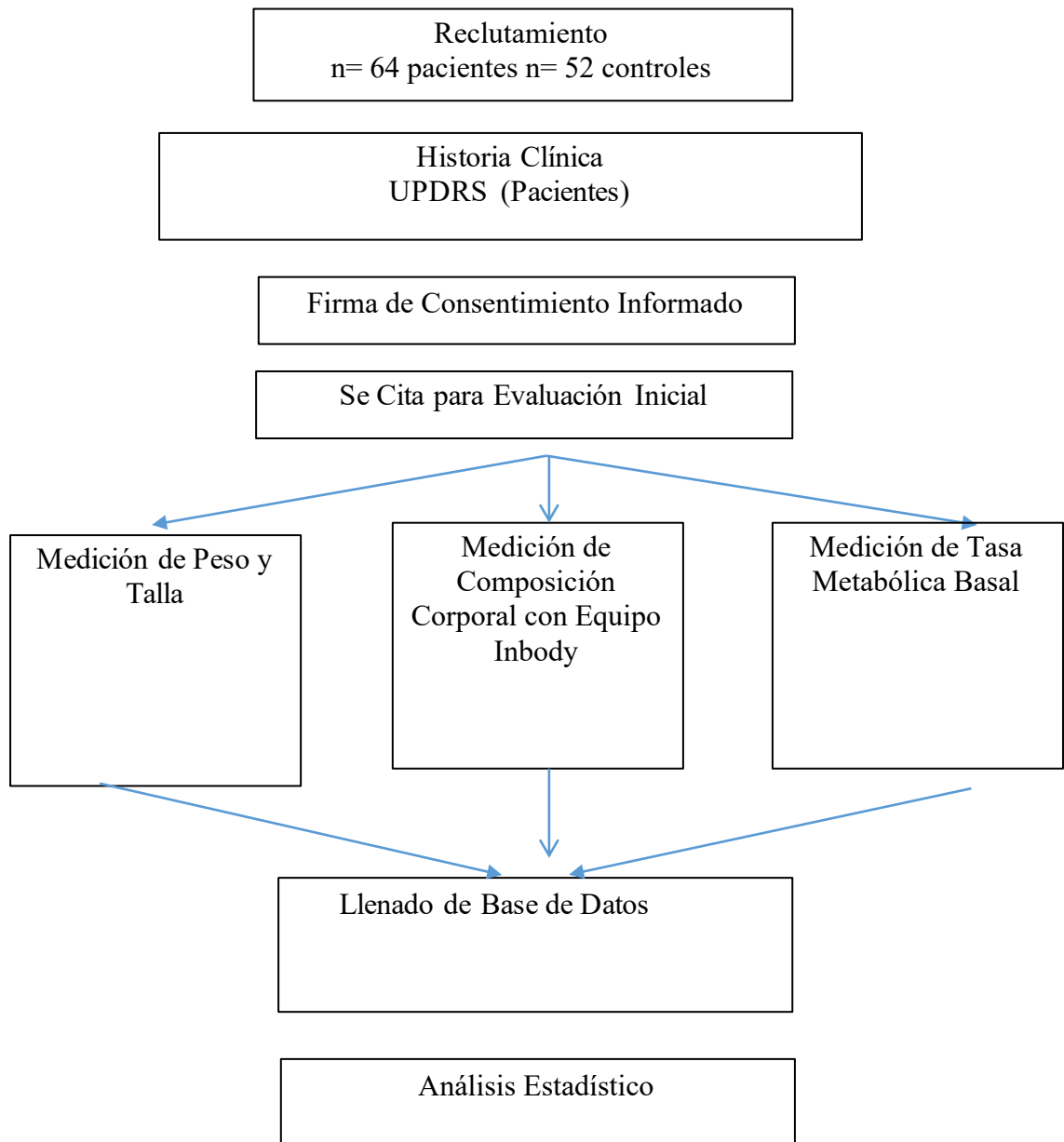
Procedimiento

El presente es un estudio prospectivo, observacional. Se llevó a cabo en Neurocenter en la ciudad de Monterrey; empresa que cuenta con el registro nacional de instituciones y empresas científicas y tecnológicas (RENIECYT).

El estudio será liderado por el investigador principal, neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología.

Se incluyeron a pacientes del investigador principal que acuden a Neurocenter en las fechas establecidas (enero a diciembre 2018). Los sujetos fueron identificados y contactados antes de su visita regular a la consulta externa. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica, interrogatorio y exploración física completa (ver anexo) por un Médico con especialidad en Neurología. Se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Parkinson con los criterios diagnósticos de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank mencionados anteriormente.

El proyecto se apegó a los estatutos de la Declaración de Helsinki. En caso de cumplir con los criterios de inclusión necesarios y no presentar criterios de exclusión; el asociado de investigación explicó el diseño del estudio a detalle al paciente adulto explicando tanto los potenciales beneficios como los posibles efectos adversos. Se le solicitó al paciente firme del consentimiento informado para participar en el protocolo.



Como parte de la evaluación inicial se efectuaron las siguientes pruebas por parte del investigador principal con 5 años de experiencia en la realización de las mismas:

- Escala UPDRS.

La escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson es la escala de valoración más exhaustiva del estado del paciente. Consta de 42 ítems agrupados en cuatro secciones

1. Estado Mental, conducta y estado de ánimo (4 ítems; puntuación entre 0 y 16 puntos).
2. Actividades de la vida diaria (13 ítems; puntuación entre 0 y 52 puntos).
3. Examen motor (14 ítems; oscila entre 0 y 108 puntos)
4. Complicaciones (11 ítems; puntuación entre 0 y 23 puntos).

Su puntuación total oscila entre 0 – 199 puntos.

Habitualmente, las secciones 1, II y IV se realizan por entrevista con el paciente y/o cuidador, mientras que la sección III requiere de una exploración neurológica estructurada.

- Prueba “Time to get up & Go

La prueba se realiza solicitando al paciente que se levantara de una silla y camine 3 metros para regresar posteriormente y volver a sentarse. Se realiza medición del tiempo en segundos que toma realizar dicha tarea.

- Prueba de Composición Corporal por bioimpedancia con el equipo Inbody S10.

El estudio de Inbody consiste en realizar análisis de composición corporal mediante impedancia bioeléctrica de manera segmental, multifrecuencia y octopolar. Para este estudio se medirá y pesará al paciente en una báscula profesional, posteriormente se le solicitará que

se recueste en una camilla y se colocará un electrodo de medición de superficie en cada uno de sus brazos y piernas y mediante impedancia bioeléctrica se calculará su composición corporal de manera segmental. Esto nos permitirá conocer un importante número de datos de su estado nutricional entre los cuales se encuentran: Peso. Masa de Músculo Esquelético, Grasa Corporal, Agua Corporal Total, Masa Libre de Grasa, IMC, Porcentaje de Grasa corporal, Relación de Cintura cadera (RCC), Metabolismo Basal (MB), Análisis Segmentario de Grasa y Músculo (brazo izquierdo, tronco, pierna derecha, pierna izquierda), Control de Grasa, Control de Músculo, Impedancia de cada segmento.

- Prueba de Tasa Metabólica Basal con el equipo Fit Mate Pro.

El estudio de Fitmate Pro consiste en el análisis de la tasa metabólica basal por consumo de oxígeno. Para este estudio se le pedirá que se recueste en una camilla y se coloque una máscara naso-bucal, boquilla o canopy con la cual respirará normalmente por 15 minutos. Se medirá el consumo de oxígeno y el equipo proporcionará un análisis de su tasa metabólica basal en kilocalorías diarias.

Capítulo; 4- Resultados

Resultados

En el presente estudio se reclutaron 64 pacientes y 52 controles pareados por edad y sexo. Las características clínicas y demográficas de los sujetos de estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros demográficos y AIB de pacientes con EP y sujetos controles.

Variables	Pacientes <i>n</i> =64		Controles <i>n</i> =52		Valor P
Edad (años)	67	±12	64	±12	0.107
Sexo					
Hombres	31	48.4%	29	55.8%	0.549
Mujeres	33	51.6%	23	44.2%	
Hipertensión (n)	27	42.2%	16	30.8%	0.283
Diabetes mellitus (n)	9	14.1%	11	21.2%	0.448
Enfermedad tiroidea (n)	7	10.9%	7	13.5%	0.898
Peso usual (kg)	69	±14.1	65	±9.73	0.053
Peso actual (kg)	70.7	±16.1	74.9	±15.0	0.156
Cambio de peso reportado (kg)	1.4	±16.2	10.3	±11.7	0.001
Altura (cm)	162.0	±11.4	164.2	±8.3	0.252
Proteínas (kg)	9.1	±2.4	10.7	±11.7	0.276
Masa magra (kg)	44.1	±11.8	43.8	±9.7	0.920
Minerales (kg)	3.4	±0.7	3.2	±0.7	0.401
Masa libre de grasa (kg)	47.3	±11.8	46.9	±9.8	0.859
Masa grasa (kg)	23.2	±9.5	28.3	±10.2	0.007
Masa musculoesquelética (kg)	26.2	±8.7	25.5	±6.0	0.614
IMC (kg/m²)	26.9	±4.6	27.8	±4.9	0.296
Porcentaje de grasa corporal (%)	32.5	±10.0	36.6	±8.8	0.024
Agua intracelular (L)	21.1	±5.5	21.1	±4.6	0.991
Agua extracelular (L)	13.6	±3.3	13.4	±2.6	0.686
Tasa metabólica basal (kcal/día)	1,390.1	±254.9	1,382.9	±210.6	0.869
Circunferencia de cintura (cm)	81.3	±11.7	92.2	±13.5	≤0.001
Área grasa visceral (cm²)	102.5	±40.8	130.6	±36.1	≤0.001
Contenido mineral óseo (kg)	2.8	±0.7	2.7	±0.5	0.975
Masa celular corporal (kg)	29.7	±8.6	30.7	±7.2	0.485
Circunferencia del brazo (cm)	29.9	±4.4	32.1	±4.1	0.007
Pierna derecha (kg)	6.2	±1.9	5.8	±1.4	0.227
Proporción de peso de pierna derecha (kg)	104.0	±16.9	93.3	±10.4	≤0.001
Pierna izquierda (kg)	7.9	±2.5	7.5	±1.8	0.388

Proporción de peso de pierna izquierda (kg)	103.5	±16.6	93.7	±9.7	≤0.001	IMC:
Historia de la EP y severidad						
Duración de la enfermedad (años)	8.5	±6.4				
Edad al inicio (años)	55.6	±6.3				
Estadío de Hoehn & Yahr						
Estadío I (n)	5	8.1%				
Estadío II (n)	9	14.5%				
Estadío III (n)	28	45.2%				
Estadío IV (n)	28	29.0%				
Estadío V (n)	2	3.2%				
UPDRS parte 2	18.3	±8.8				
UPDRS parte 3	31.1	±15.4				
Dosis diaria de Levodopa (mg/día)	482.8	±432.8				

Índice de Masa Corporal. Todos los valores están expresados como promedio \pm DE o como números absolutos y porcentajes. La estadística empleada fue T test y χ^2 test.

No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo y antecedentes médicos (presencia de hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tiroidea) entre ambos grupos experimentales (Tabla 1). Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con EP y los controles con relación al peso habitual y el actual. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticas en el cambio de peso reportado, ya que los pacientes con EP refirieron una menor ganancia de peso (1,4 kg) que los sujetos control (10,3 kg) ($p = 0.001$) (Tabla 1). El 37.5% de los pacientes con EP declararon una disminución en su peso habitual (entre 1 y 33kg), en comparación con el 13.5% de los sujetos control (entre 1.5 y 12.5kg).

Con respecto a todos los parámetros de composición corporal medidos en el presente estudio, se encontraron diferencias significativas en la masa grasa corporal ($p = 0.007$), porcentaje de grasa corporal ($p = 0.024$), área grasa visceral ($p \leq 0.001$), circunferencia de cintura ($p \leq 0.001$), circunferencia del brazo ($p = 0.007$) y proporciones de peso de la pierna derecha e izquierda ($p \leq 0.001$) en los pacientes con EP en comparación con los controles (Tabla 1). Todos estos parámetros fueron más bajos en pacientes con EP, a excepción de las proporciones de peso de la pierna derecha e izquierda, siendo ambos más altos en pacientes con EP. No se observaron diferencias significativas en la masa musculoesquelética entre ambos grupos. Un subanálisis no mostró diferencias estadísticas en las variables previamente descritas.

Con base en la proporción del puntaje de temblor al de inestabilidad postural/dificultad de la marcha (relación de subtipo), los pacientes con EP se dividieron en dos grupos según los síntomas predominantes: grupo EP-TD + indeterminado ($n = 25$) y el grupo EP-IPDM ($n = 39$) (Tabla 2). No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo, antecedentes médicos (presencia de hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tiroidea), dosis diaria de levodopa, presencia y duración de las discinesias entre ambos grupos. Además, las partes I y IV del UPDRS no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, los puntajes de las partes II y III del UPDRS fueron significativamente más altos en el grupo EP-IPDM. Se encontraron diferencias significativas en diversos parámetros clínicos y del AIB. El grupo EP-IPDM mostró menor grasa masa ($p = 0.020$), porcentaje de grasa corporal ($p = 0.001$), circunferencia de cintura ($p = 0.014$) y área grasa visceral ($p = 0.029$) en comparación con el grupo EP-TD.

De manera inversa, los pacientes EP-IPDM exhibieron mayor masa libre de grasa ($p = 0.049$) en comparación con los pacientes EP-TD + indeterminado (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros demográficos y AIB de pacientes con EP-TD + indeterminado y EP-IPDM.

Variables	EP-TD <i>n</i> =25		EP-IPDM <i>n</i> =39		Valor P
Edad (años)	65	±11	69	±13	0.175
Sexo					
Hombres	9	36.0%	22	56.4%	0.181
Mujeres	16	64.0%	17	43.6%	
Evolución (años)	9	5.0%	8	7.0%	0.386
Hipertension (n)	11	44.0%	16	41.0%	0.814
Diabetes mellitus (n)	4	16.0%	5	12.8%	0.721
Enfermedad tiroidea (n)	3	12.0%	4	10.3%	0.827
Peso usual (kg)	66	±13.1	71	±14.4	0.125
Peso actual (kg)	70.6	±15.7	70.8	±16.5	0.961
Cambio de peso reportado (kg)	4.8	±15.7	-0.8	±16.4	0.181
Altura (cm)	159.5	±11.9	163.7	±11.0	0.152
Proteínas (kg)	8.4	±2.1	9.5	±2.5	0.078
Masa magra (kg)	41.0	±9.5	46.0	±12.7	0.095
Minerales (kg)	3.1	±0.7	3.5	±0.7	0.021
Masa libre de grasa (kg)	43.6	±10.1	49.6	±12.4	0.049
Masa grasa (kg)	26.6	±10.1	21.1	±8.5	0.020
Masa musculoesquelética (kg)	23.6	±6.1	27.9	±9.8	0.057
IMC (kg/m²)	28.1	±5.2	26.1	±4.1	0.092
Porcentaje de grasa corporal (%)	37.6	±9.5	29.2	±9.1	0.001
Agua intracelular (L)	19.5	±4.5	22.1	±5.8	0.054
Agua extracelular (L)	12.5	±2.9	14.3	±3.4	0.031
Tasa metabólica basal (kcal/día)	1,311.4	±217.2	1,440.6	±266.8	0.047
Circunferencia de cintura (cm)	85.8	±11.2	78.5	±11.3	0.014
Área grasa visceral (cm ²)	121.0	±41.5	90.6	±36.2	0.003
Contenido mineral óseo (kg)	2.6	±0.7	2.8	±0.7	0.177
Masa celular corporal (kg)	27.7	±6.6	30.9	±9.5	0.146
Circunferencia del brazo (cm)	30.5	±5.4	29.5	±3.6	0.390
Pierna derecha (kg)	5.4	±1.6	6.7	±2.0	0.007
Proporción de pierna derecha (kg)	94.3	±15.2	110.2	±15.0	≤0.001
Pierna izquierda (kg)	6.8	±2.1	8.6	±2.5	0.004

Proporción de pierna izquierda (kg)	94.2	±15.5	109.5	±14.6	≤0.001
UPDRS-I	3.8	±2.0	3.9	±2.8	0.060
UPDRS-II	16.2	±5.9	19.4	±9.6	0.028
UPDRS-III	26.48	±10.24	34.05	±17.42	0.037
UPDRS-IV	4.48	±3.16	4.78	±3.00	0.504
Discinesias	5	20%	6	15.4%	0.228
Ninguna (n)	20	80%	33	84.6%	
1-25% (n)	1	4%	3	7.7%	
26-50% (n)	2	8%	2	5.1%	
51-75% (n)	2	8%	0	0%	
76-100% (n)	0	0%	1	2.6%	
Periodo off	20	80%	29	74.4%	0.270
Ninguna (n)	6	24%	9	23.1%	
1-25% (n)	6	24%	10	25.6%	
26-50% (n)	7	28%	6	15.4%	
51-75% (n)	4	16%	9	23.1%	
76-100% (n)	2	8%	5	12.8%	
Dosis diaria de Levodopa (mg/día)	542.00	±465.63	444.87	±412.16	0.296

IMC: Índice de Masa Corporal; EP-TD + indeterminado: Enfermedad de Parkinson temblor dominante e indeterminado; EP-IPDM: Enfermedad de Parkinson con inestabilidad postural/dificultad de la marcha. Todos los valores están expresados como promedio \pm DE o como números absolutos y porcentajes. La estadística empleada fue T test y χ^2 test.

Se analizó la TMR en 26 pacientes y 29 controles. Ambos grupos no mostraron diferencias significativas en edad, sexo, peso y altura. Los pacientes con EP presentaron un aumento en la TMR ($p = 0.010$) y TMR por kilogramo de peso corporal ($p = 0.002$) en comparación con los controles (Tabla 3).

Tabla 3. TMB de pacientes con EP y sujetos controles.

Variables	Pacientes <i>n</i> =26		Controles <i>n</i> =29		Valor P
Edad (años)	67.3	±12.3	63.6	±11.8	0.105
Sexo					

Hombres	13	50%	9	31%	0.247
Mujeres	13	50%	20	69%	
Peso (kg)	67.9	±13.4	72.5	±13.9	0.793
Altura (cm)	163.0	±13.4	162.1	±8.4	0.214
TMR (kcal/día)	1062.1	±330.0	872.9	±184.3	0.010
TMR/kg (kcal/día/kg)	16.0	±4.6	12.4	±3.4	0.002

TMR: Tasa Metabólica en Reposo; TMR/kg: Tasa Metabólica en Reposo por kilogramo del peso total corporal. Todos los valores están expresados como promedio ± DE o como números absolutos y porcentajes. La estadística empleada fue T test y χ^2 test.

Adicionalmente, los pacientes con EP con TMR medida se dividieron en dos grupos según los síntomas predominantes: grupo EP-TD + indeterminado (n = 14) y el grupo EP-IPDM (n = 12) (Tabla 4). No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo, peso y altura entre ambos grupos. Sin embargo, se observó un aumento significativo de la TMR (p = 0.001) y TMR por kilogramo de peso corporal (p = 0.010) en el grupo EP-IPDM en comparación con el grupo EP-TD + indeterminado (Tabla 4).

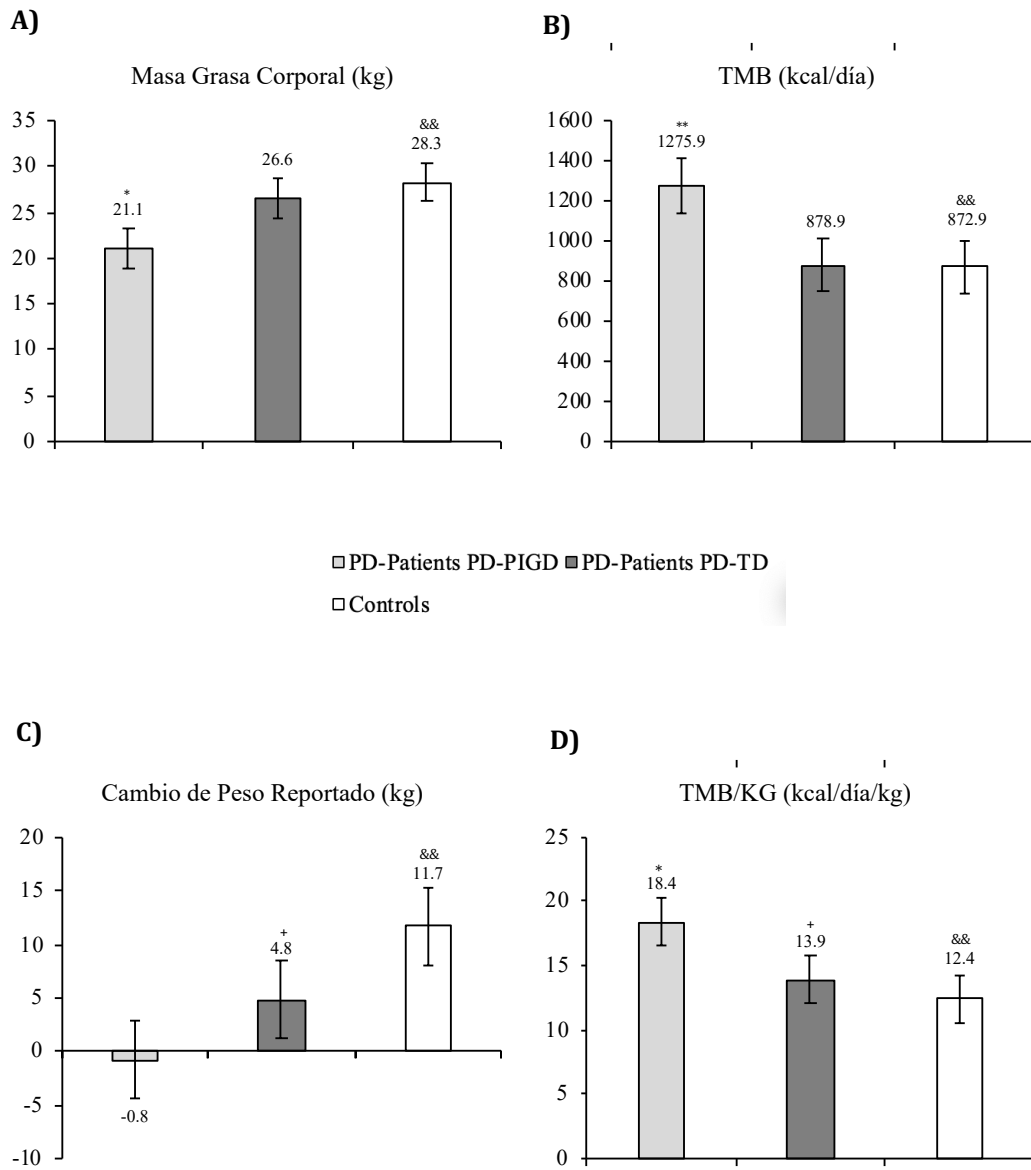
Tabla 4. TMB de pacientes con EP-TD + indeterminado y EP-IPDM.

Variables	EP-IPDM		EP-TD		Valor P
	n=12		n=14		
Edad (años)	64.3	±12.3	67.2	±13.7	0.547
Sexo					
Hombres	7	58%	6	43%	0.619
Mujeres	5	42%	8	57%	
Peso (kg)	69.9	±12.9	66.1	±14.0	0.475
Altura (cm)	167.6	±10.6	158.9	±14.6	0.102
TMR (kcal/día)	1275.9	±287.0	878.9	±247.8	0.001
TMR/kg (kcal/día/kg)	18.4	±3.1	13.9	±4.8	0.010

EP-TD + indeterminado: Enfermedad de Parkinson temblor dominante e indeterminado; EP-IPDM: Enfermedad de Parkinson con inestabilidad postural/dificultad de la marcha; TMR: Tasa Metabólica en Reposo; TMR/kg: Tasa Metabólica en Reposo por kilogramo del peso total corporal. Todos los valores están expresados como promedio ± DE o como números absolutos y porcentajes. La estadística empleada fue T test y χ^2 test.

La comparación entre el grupo EP-TD + indeterminado, EP-IPDM y controles se muestra en la Figura 1. La masa de grasa corporal fue significativamente menor en pacientes con EP en comparación con los controles, mostrando una mayor diferencia el grupo EP-IPDM ($p = 0.001$). En contraste, los pacientes con EP exhibieron tasas metabólicas en reposo (tanto TMR como TMR por kilogramo de peso corporal) más altas que los controles, mostrando también al grupo EP-IPDM con la mayor diferencia ($p = 0.000$). Finalmente, la comparación del cambio de peso reportado mostró diferencias significativas entre ambos grupos de EP (EP-IPDM y EP-TD + indeterminado) y los controles ($p = 0.000$ y $p = 0.043$, respectivamente), y también directamente correlacionado con la masa grasa corporal, siendo inversamente proporcional a la tasa metabólica basal. Estos resultados sugieren que los pacientes con EP-IPDM muestran un aumento en la TMR que podría permitir una disminución selectiva de la masa de grasa corporal y no de la masa musculoesquelética.

Figura 1.



Capítulo; 5- Análisis y Discusión de resultados

Discusión

En el presente estudio se midieron y compararon los parámetros demográficos, del AIB de composición corporal y de la TMR entre los pacientes con EP y controles emparejados por edad y sexo. Además, estos parámetros se compararon entre los pacientes con EP con temblor o con inestabilidad postural / dificultad de la marcha como síntomas predominantes.

En nuestros sujetos, los pacientes con inestabilidad postural / dificultad para caminar (IPDM) fueron más prevalentes que aquellos con temblor-predominante o indeterminado (39 y 25, respectivamente). Esta no es la distribución habitual de los subtipos de EP observados en la mayoría de las instituciones de trastornos del movimiento. Consideramos dicha distribución porque una de las principales fortalezas de nuestra clínica es nuestro programa de neurorrehabilitación. Numerosos pacientes son referidos de otras clínicas de trastornos del movimiento para rehabilitación, requiriendo los pacientes con EP-IPDM mayor rehabilitación que aquellos con temblor, mostrando en nuestra población esta distribución.

En general, la diferencia de peso entre los pacientes con EP y los sujetos controles fue mínima y no tuvo significancia estadística, a diferencia de los hallazgos observados previamente que describieron que el sobrepeso es más prevalente en pacientes con EP que sujetos sanos en México (Morales-Briceño et al., 2012) y otros países (Vikdahl et al., 2014).

La pérdida de peso auto-reportada fue más común en la EP que en controles pareados por edad y sexo, un resultado consistente con observaciones. (Akbar et al., 2015; Beyer et al., 1995; Cersosimo et al., 2018; Chen et al., 2003; B. Lorefält et al., 2004; Pålhagen et al., 2005; Uc et al., 2006)

Se observaron inferiores parámetros de grasa corporal en pacientes con EP, incluyendo masa grasa corporal y porcentaje de grasa corporal, así como circunferencia de cintura y brazo. Sin embargo, no se observó diferencia significativa en la masa musculoesquelética. Estos resultados no apoyan la teoría de obesidad sarcopénica propuesta previamente en la EP (Petroni et al., 2003), donde los pacientes exhiben mayor masa grasa corporal y disminución de la masa muscular y ósea. Recientemente se reportaron resultados similares (Tan et al., 2018), asumiendo que esto pudiera deberse a inflamación, hiperinsulinemia o aumento de la actividad simpática.

A pesar de la pérdida de peso involuntaria reportada en aproximadamente 37.5% de los pacientes con EP, la masa musculoesquelética no mostró diferencia significativa entre los pacientes los pacientes y los sujetos controles y, sin embargo, fue ligeramente mayor en los pacientes con EP (26.2kg) que en los controles (25.5kg). Considerando la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos experimentales en la masa grasa corporal pero no en la masa musculoesquelética, estos resultados sugieren que este cambio de peso auto-reportado en los pacientes con EP podría ser resultado de la pérdida de masa grasa corporal con una retención de la masa libre de grasa.

Cabe destacar que varios factores relacionados con la enfermedad pueden contribuir a esta pérdida de peso en pacientes con EP, siendo una consecuencia compleja y multifactorial. Sin embargo, los hallazgos actuales pueden aumentar nuestra comprensión del fenómeno de la pérdida de peso en pacientes con EP.

En el presente estudio, también se encontró un aumento de la TMR en los pacientes con EP en comparación con los controles, sugiriendo que un aumento de la TMR puede ser una característica inherente de la enfermedad, como lo sugieren estudios. (Markus et al., 1992, 1993)

Cuando los pacientes son divididos y comparados entre 2 grupos dependiendo de los síntomas predominantes (grupo EP-TD + indeterminado contra el grupo EP-IPDM), los puntajes de las partes II y III del UPDRS fueron significativamente mayores en el grupo EP-IPDM, siendo consistente con los estudios previamente reportados donde el subtipo EP-IPDM mostró una forma más severa de la enfermedad (Aleksovski, Miljkovic, Bravi, & Antonini, 2018).

El grupo EP-IPDM mostró parámetros de masa grasa corporal menores, masa libre de grasa aumentada y mayor TMR. Estos resultados sugieren que dicha composición corporal alterada y el aumento de la tasa metabólica en reposo están más fuertemente asociados con el subtipo de EP con inestabilidad postural / dificultad de la marcha que el temblor dominante o indeterminado. Estos hallazgos no se han descrito previamente en nuestra población.

Es importante mencionar que el presente estudio tiene varias limitaciones: el uso del AIB y no la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) más precisa para la evaluación de la composición corporal, el diseño transversal, el pequeño tamaño de la muestra, la distribución inusual de subtipos de EP, la limitación del peso habitual recordado, la falta de datos acerca de otros tratamientos farmacológicos y el MMSE de nuestros pacientes limita nuestra habilidad de establecer conclusiones de causalidad; pero estos resultados pueden aumentar aún más nuestra comprensión del fenómeno de la pérdida de peso en pacientes con EP, y puede indicar que la composición corporal alterada observada en estos pacientes puede estar influenciada por un mayor gasto de energía y no solo por la disminución del consumo de energía.

Además, estos datos sugieren que la rigidez muscular, observada en el subtipo de EP con inestabilidad postural / dificultad de la marcha, puede estar más fuertemente asociada al aumento del gasto energético que movimientos involuntarios como el temblor.

Capítulo; 6-Conclusiones

Conclusiones

La pérdida de peso y malnutrición, dos signos no motores frecuentemente observados en la EP, están negativamente asociados con la calidad de vida. Ambas alteraciones parecen ser el resultado de un balance negativo de energía donde el gasto energético excede el consumo de energía, llevando a una pérdida de grasa corporal y malnutrición.

En este sentido, los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con EP presentan una TMR aumentada asociada especialmente con el subtipo de EP con inestabilidad postural / dificultad de la marcha. Esto pudiera permitir una disminución selectiva de la masa grasa corporal y no de la masa musculoesquelética. Finalmente, la pérdida de peso en pacientes con EP probablemente es una consecuencia compleja multifactorial y nuestros hallazgos posiblemente son uno de los muchos factores contribuyentes.

No obstante, se necesitarían más estudios con muestras de mayor tamaño para una mejor comprensión de la alteración de la composición corporal y gasto energético en reposo en pacientes con EP, y así poder diseñar estrategias con el fin de prevenir la pérdida de peso y malnutrición.

Referencias

- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders, 29*(13), 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology Neurosurgery Physiatry, 79*(May), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 5*(1), 75–86.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology, 56*(1), 33–39.
- Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Chollet, F., ... Rascol, O. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic Parkinsonian patients: A functional magnetic resonance imaging study. *Brain, 123*(2), 394–403.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology, 17*(May), 427–442.
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease, 2*, 153–164.
- Martínez-Jurado, E., Cervantes-Arriaga, A., & Rodríguez-Violante, M. (2010). Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia, 11*(6), 480–486.
- Hauser, R. A., & Zesiewicz, T. A. (2007). Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease. *The Neurologist, 13*(3), 126–132. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000256433.15481.eb>
- Bonuccelli, U., & Dotto, P. Del. (2006). New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. *Neurology, 67*(7 suppl 2), S30–S38.
- Cacciola, F. (2008). How many Parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. CORRESPONDENCE. *Parkinsonism & Related Disorders, 14*(3), 264–265; author

reply 266-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.08.007>

Van der Marck, M. A., Dicke, H. C., Uc, E. Y., Kentin, Z. H. A., Borm, G. F., Bloem, B. R., ... Munneke, M. (2012). Body mass index in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(3), 263–267.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.016>

Akbar, U., He, Y., Dai, Y., Hack, N., Malaty, I., McFarland, N. R., ... Okun, M. S. (2015). Weight loss and impact on quality of life in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 10(5), e0124541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124541>

Bachmann, C. G., Zapf, A., Brunner, E., & Trenkwalder, C. (2009).

Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. *European Journal of Neurology*, 16(8), 895–901.

<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02617.x>

Bachmann, Cornelius G., & Trenkwalde, C. (2006). Body weight in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(11), 1824–1830.

<https://doi.org/10.1002/mds.21068>

Beyer, P. L., Palarino, M. Y., Michalek, D., Busenbark, K., & Koller, W. C. (1995). Weight Change and Body Composition in Patients With Parkinson's Disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 95(9), 979–983.

[https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00269-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00269-3)

Cersosimo, M. G., Raina, G. B., Pellene, L. A., Micheli, F. E., Calandra, C. R., & Maiola, R. (2018). Weight Loss in Parkinson's Disease: The Relationship with Motor Symptoms and Disease Progression. *BioMed Research International*, 2018(iii), 1–7.

<https://doi.org/10.1155/2018/9642524>

Chen, H., Zhang, S. M., Herna, M. A., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2003). Weight Loss in Parkinson's Disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(5), 676–679.

Kashihara, K. (2006). Weight Loss in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, 253(7), VII38–VII41. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7009-0>

Lorefält, B., Ganowiak, W., Pålhagen, S., Toss, G., Unosson, M., & Granéras, A. K. (2004). Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's

disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(3), 180–187.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00307.x>

Pålhagen, S. E., Lorefält, B., Carlsson, M., Ganowiak, W., Toss, G., Unosson, M., & Granérus, A. K. (2005). Does L-dopa treatment contribute to reduction in body weight in elderly patients with Parkinson's disease? *Acta Neurologica Scandinavica*, 111(1), 12–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00364.x>

Barichella, M., Marczewska, A., Vairo, A., Canesi, M., & Pezzoli, G. (2003). Is underweightness still a major problem in Parkinson's disease patients? *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(4), 543–547. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601581>

Lindskov, S., Sjöberg, K., Westergren, A., Hagell, P., Lindskov, S., Westergren, A., & Hagell, P. (2014). Malnutrition risk in Parkinson's disease. *Journal of Aging Research & Clinical Practice*, 3(2), 93–99.

Vikdahl, M., Carlsson, M., Linder, J., Forsgren, L., & Håglin, L. (2014). Weight gain and increased central obesity in the early phase of Parkinson's disease. *Clinical Nutrition*, 33(6), 1132–1139. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.012>

Sharma, J. C., & Vassallo, M. (2014). Prognostic significance of weight changes in Parkinson's disease: the Park-weight phenotype. *Neurodegenerative Disease Management*, 4(4), 309–316. <https://doi.org/10.2217/nmt.14.25>

Fereshtehnejad, S. M., Ghazi, L., Shafieesabet, M., Shahidi, G. A., Delbari, A., & Lökk, J. (2014). Motor, psychiatric and fatigue features associated with nutritional status and its effects on quality of life in Parkinson's disease patients. *PLoS ONE*, 9(3), e91153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091153>

Sheard, J. M., Ash, S., Silburn, P. A., & Kerr, G. K. (2011). Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 69(9), 520–532. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00413.x>

Uc, E. Y., Struck, L. K., Rodnitzky, R. L., Zimmerman, B., Dobson, J., & Evans, W. J. (2006). Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(7), 930–936. <https://doi.org/10.1002/mds.20837>

Sheard, J. M., Ash, S., Mellick, G. D., Silburn, P. A., & Kerr, G. K. (2013). Markers of Disease Severity Are Associated with Malnutrition in Parkinson's Disease.

PLoS ONE, 8(3), e57986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057986>

Jaafar, A. F., Gray, W. K., Porter, B., Turnbull, E. J., & Walker, R. W. (2010). A cross-sectional study of the nutritional status of community-dwelling people with idiopathic Parkinson's disease. *BMC Neurology*, 10(1), 124.

<https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-124>

Lindskov, Susanne, Sjöberg, K., Hagell, P., & Westergren, A. (2016). Weight stability in Parkinson's disease. *Nutritional Neuroscience*, 19(1), 11–20.

<https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000044>

Petroni, M. L., Albani, G., Bicchiera, V., Baudo, S., Vinci, C., Montesano, A., ... Mauro, A. (2003). Body composition in advanced-stage Parkinson's disease. *Acta Diabetologica*, 40(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/s00592-003-0062-6>

Cereda, E., Cassani, E., Barichella, M., Spadafranca, A., Caccialanza, R., Bertoli, S., ... Pezzoli, G. (2012). Low cardiometabolic risk in Parkinson's disease is independent of nutritional status, body composition and fat distribution. *Clinical Nutrition*, 31(5), 699–704. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.004>

Levine, J. A. (2005). Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutrition*, 8(7a), 1123–1132. <https://doi.org/10.1079/phn2005800>

de Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 5, 525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)

Cheshire, W. P., & Wszolek, Z. K. (2005). Body mass index is reduced early in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11(1), 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.001>

Davies, K. N., King, D., & Davies, H. (1994). A study of the nutritional status of elderly patients with parkinson's disease. *Age and Ageing*, 23(2), 142–146. <https://doi.org/10.1093/ageing/23.2.142>

Ma, K., Xiong, N., Shen, Y., Han, C., Liu, L., Zhang, G., ... Wang, T. (2018). Weight loss and malnutrition in patients with Parkinson's Disease: Current knowledge and future prospects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(1), 1–19.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00001>

Fernández, M. C., Parisi, M. S., Díaz, S. P., Mastaglia, S. R., Deferrari, J. M., Seijo, M., ... Oliveri, B. (2007). A pilot study on the impact of body composition on bone and mineral metabolism in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(6), 355–358. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.010>

Sarabia Alcocer, B., Can Valle, A. R., & Guerrero Ceh, J. G. (2016). Prevalencia de obesidad exógena en Hombres y Mujeres de 20 a 45 años de edad en la Comunidad de Alfredo V. Bonfil durante el periodo del 1 de enero al 30 de octubre del 2014. *Revista Iberoamericana de Las Ciencias de La Salud*, 5(9), 1–18. <https://doi.org/10.23913/rics.v5i9.30>

Geisler, C., Braun, W., Pourhassan, M., Schweitzer, L., Glüer, C. C., Bopsy-Westphal, A., & Müller, M. J. (2016). Age-dependent changes in resting energy expenditure (REE): Insights from detailed body composition analysis in normal and overweight healthy caucasians. *Nutrients*, 8(6), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu8060322>

Lorefält, Birgitta, Toss, G., & Granérus, A. K. (2009). Weight loss, body fat mass, and Leptin in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(6), 885–890. <https://doi.org/10.1002/mds.22466>

Markus, H. S., Tomkins, A. M., & Stern, G. M. (1993). Increased prevalence of undernutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section*, 5(2), 117–125. <https://doi.org/10.1007/BF02251202>

Tan, A. H., Hew, Y. C., Lim, S. Y., Ramli, N. M., Kamaruzzaman, S. B., Tan, M. P., ... Lang, A. E. (2018). Altered body composition, sarcopenia, frailty, and their clinico-biological correlates, in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 56(June), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.020>

Kim, H. J., Oh, E. S., Lee, J. H., Moon, J. S., Oh, J. E., Shin, J. W., ... Lee, A. Y. (2012). Relationship between changes of body mass index (BMI) and cognitive decline in Parkinson's disease (PD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 55(1), 70–72. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.06.022>

Morales-Briceño, H., Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., Calleja-Castillo, J., & Corona, T. (2012). Overweight is more prevalent in patients with

Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(11), 843–846.

<https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012001100004>

Barichella, Michela, Pinelli, G., Iorio, L., Cassani, E., Valentino, A., Pusani, C., ... Cereda, E. (2016). Sarcopenia and Dynapenia in Patients With Parkinsonism.

Journal of the American Medical Directors Association, 17(7), 640–646.

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.016>

Vetrano, D. L., Pisciotto, M. S., Laudisio, A., Lo Monaco, M. R., Onder, G., Brandi, V., ... Zuccalà, G. (2018). Sarcopenia in Parkinson Disease: Comparison of Different Criteria and Association With Disease Severity. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(6), 523–527.

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.005>

Bernhardt, D., Müller, H. P., Ludolph, A. C., Dupuis, L., & Kassubek, J. (2016). Body fat distribution in Parkinson's disease: An MRI-based body fat quantification study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 33, 84–89.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.016>

Levi, S., Cox, M., Lugon, M., Hodkinson, M., & Tomkins, A. (1990). Increased energy expenditure in Parkinson's disease. *BMJ Med J*, 301, 1256–1257.

Broussolle, E., Borson, F., Gonzalez de Suso, J. M., Chayvialle, J. A., & Beylot, M. (1991). Increase of energy expenditure in Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, 147(1), 46–51.

Markus, H. S., Cox, M., & Tomkins, A. M. (1992). Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clinical Science*, 83(2), 199–204. <https://doi.org/10.1042/cs0830199>

Capecchi, M., Petrelli, M., Emanuelli, B., Millevolte, M., Nicolai, A., Provinciali, L., & Ceravolo, M. G. (2013). Rest energy expenditure in Parkinson's disease: Role of disease progression and dopaminergic therapy. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(2), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.10.016>

Margaliot Kalifa, T., Ziv, N., Bergman, H., Nusair, S., & Arkadir, D. (2018). Increased energy expenditure during posture maintenance and exercise in early Parkinson disease. *Health Science Reports*, 1(1), e14. <https://doi.org/10.1002/hsr2.14>

Toth, M. J., Fishman, P. S., & Poehlman, E. T. (1997). Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, *48*(1), 88–91.

<https://doi.org/10.1212/WNL.48.1.88>

Delikanaki-Skaribas, E., Trail, M., Wong, W. W. L., & Lai, E. C. (2009). Daily energy expenditure, physical activity, and weight loss in Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, *24*(5), 667–671. <https://doi.org/10.1002/mds.22372>

Saunders, J., Smith, T., & Stroud, M. (2011). Malnutrition and undernutrition. *Medicine (United Kingdom)*, *39*(1), 45–50.

<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.12.012>

Shetty, P. (2006). Malnutrition and undernutrition. *Medicine (United Kingdom)*, *34*(12), 524–529. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.12.012>

Fereshtehnejad, S.-M., Ghazi, L., Sadeghi, M., Khaefpanah, D., Shahidi, G. A. I., Delbari, A., & Lökk, J. (2014). Prevalence of malnutrition in patients with Parkinson's disease: a comparative study with healthy controls using Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(3), 473–481.

<https://doi.org/10.3233/JPD-130323>

Van Steijn, J., Van Harten, B., Flapper, E., Droogsma, E., Van Walderveen, P. ., Blaauw, M., & Van Asselt, D. (2014). The Nutritional Status of Dutch Elderly Patients with Parkinson's Disease. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *18*(16), 601–607.

Aleksovski, D., Miljkovic, D., Bravi, D., & Antonini, A. (2018). Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurological Sciences*, *39*(11), 1971–1976. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3522-z>

Curriculum Vitae

Giovana Femat Roldán

Cédula Profesional: 5290791 Cédula de Especialidad: 8092973 No. Certificado del
Consejo: 744

RECONOCIMIENTOS

Febrero 2013 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

- Premio de Investigación por ITESM

Noviembre 2012 **Academia Mexicana de Neurología**

- Primer Lugar Nacional en Investigación de Neurología

Noviembre 2012 **Instituto Pfizer**

- Premio Instituto Pfizer por Investigación en Neurología: Estancia corta en el Extranjero

Marzo 2012 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

- Jefe de Residentes – Programa multicéntrico SSNL- TEC de Monterrey

Diciembre 2006 **Universidad de Monterrey**

- Cum Laude – Universidad de Monterrey

Agosto 2000 a Diciembre 2006 **Universidad de Monterrey**

- Beca Premio – Universidad de Monterrey
- Reconocimiento por Alto Desempeño Académico por la Federación de Estudiantes de la UdeM (FEUDEM)
- Reconocimiento como Alumna Distinguida por Desempeño Académico Sobresaliente en la carrera de Médico Cirujano y Partero de la UdeM

- Reconocimiento por Excelencia en College Board – Universidad de Monterrey

ESTUDIOS Y EXPERIENCIA

Estudios

Feb 2016 **Harvard Medical School: Department of Continuing Education.**

Certificación: Estimulación Magnética Transcranial.

Agosto 2014 a la fecha **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

- Doctorado en Ciencias Clínicas

Marzo 2013 a Febrero 2014 **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)**

- Curso Alta Especialidad en Rehabilitación Neurológica- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Marzo 2012 – Abril 2012 **Kinesio Taping Association International**

- Curso Básico y Avanzado de Kinesio Taping Association International

Marzo 2010 a Marzo 2013 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

- Residencia en la Subespecialidad de Neurología – Programa Multicéntrico SSNL-Tec de Monterrey

Marzo 2008 a Marzo 2010 **Universidad Autónoma de Nuevo León**

- Residencia en la Especialidad de Medicina Interna –Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Agosto 2000 a Mayo 2006 **Universidad de Monterrey**

- Médico Cirujano y Partero – Cum Laude Generacional

Experiencia

Agosto 2014 **Neurocenter / Cerebro – Robotic Neurorehabilitation Clinic**

- Dirección Médica

Marzo 2014 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
(ITESM)**

- Profesor Adjunto Residencia De Neurología

Marzo 2014 **International Parkinson and Movement Disorder Society
(MDS)**

- Miembro de MDS

Marzo 2014 **American Austrian Fundation; Open Medical Institute
(AAF/OMI)**

- Fellow de AAF/OMI

Febrero 2014 **Asociación de Médicos Egresados del Instituto Nacional de
Neurología y Neurocirugía,
A.C. (AMEINNN)**

- Miembro Junior de AMEINNN

Marzo 2013 a la Febrero 2014 **Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

- Rehabilitación Robótica y Rehabilitación con Realidad Virtual

Agosto 2006 a Julio 2007 **Universidad de Monterrey**

- Servicio Social - Fundación Adelaida Lafón A.C. Christus Muguerza

Julio 2005 a Junio 2006 **Universidad de Monterrey**

- Internado de Pregrado- Christus Muguerza Alta Especialidad (Promedio Global: 10)

Educación Continua

Oct 2017 **Academia Mexicana de Neurología**

- Asistencia y Participación en XLI Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología

Nov 2016 **Academia Mexicana de Neurología / Panamerican Federation of
Neurological Societies / World Federation of Neurology / Consejo Mexicano de Neurología /
International Parkinson and Movement Disorder Society**

- Asistencia y Participación al curso de actualización: Taller Trombolisis (CMN)
- Nov 2016 **Academia Mexicana de Neurología / Panamerican Federation of Neurological Societies / World Federation of Neurology / Consejo Mexicano de Neurología / International Parkinson and Movement Disorder Society**
- Asistencia y Participación en el XIV Congreso Panamericano de Neurología
- Agosto 2016 **IPSEN**
- Asistencia y Participación en Taller Teórico-Práctico de Presentaciones de Alto Impacto
- Julio 2016 **IPSEN**
- Asistencia y Participación en el Latin America Spasticity Masterclass
- Feb 2016 **Harvard Medical School: Department of Continuing Education.**
- Curso Intensivo de Estimulación Magnética Transcraneal.
- Oct 2015 **Universidad de Córdoba; España.**
- Curso Estimulación Magnética Transcraneal y Neuromodulación.
- Mayo 2015 **iXcellence Network / CRIT Estado de México**
- Asistencia y participación en el curso avanzado: Objetivos Centrados en el paciente, su participación e inclusión social como respuesta a los trastornos de movimiento y función.
- Marzo 2015 **Academia Mexicana de Neurología y Consejo Mexicano de Certificación en Neurología**
- Asistencia y Participación a la Reunión Académica de Neurociencias
- Julio 2014 **IPSEN / World Federation for Neurorehabilitation**
- Asistencia y Participación al “Latin America Spasticity Masterclass”
- Marzo 2014 **Weill Cornell Medical College & Clinic of Neural Diseases Salzburg / The American Austrian Foundation; Open Medical Institute (AAF/OMI)**
- Seminario en Neurología Weill Cornell; Salzburgo, Austria

- Marzo 2014 **Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina**
División de Estudios de Posgrado Subdivisión de Educación Continua
- Asistencia y Participación en Curso Teórico Práctico sobre cadáver en aplicación de toxina botulínica tipo A libre de complejo proteínico en espasticidad y distonía.
- Marzo 2014 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**
- Profesor adjunto del programa de Residencia en Neurología
- Noviembre 2014 **Academia Mexicana de Neurología**
- Asistencia y Presentación de Trabajo – XXXVII Reunión Anual de Neurología; Mérida.
- Agosto 2014 **Academia Mexicana de Neurología, The Vestibular Project, Consejo Mexicano de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatria.**
- Asistencia y Participación en el segundo Simposio Internacional en Desórdenes Vestibulares “Master Class on Vestibular and Ocular Motor Disorders”
- Marzo 2013 **Academia Americana de Neurología**
- Asistencia y Presentación de Trabajo – 65th American Academy of Neurology Annual Meeting; San Diego
- Noviembre 2012 **Academia Mexicana de Neurología**
- Asistencia y Presentación de Trabajo en Plataforma- XXXVI Reunión Anual de Neurología; Cancún.
- Julio 2012 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**
- Asistencia en el primer Simposium Anual de Epilepsia
- Marzo 2012 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**
- Asistente y Profesor en el Primer Curso anual de Neurorehabilitación – Hospital Zambrano Hellion
- Enero 2012 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

- Curso de Posgrado de Preparación Examen Nacional de Acreditación en Neurología – Hospital San José Tec de Monterrey

Noviembre 2011 **Academia Mexicana de Neurologia**

- Constancia de participación en taller de Demencias.

Noviembre 2011 **Academia Mexicana de Neurologia**

- Asistencia y Presentación de Trabajo – XXXV Reunión Anual de Neurología; Guadalajara.

Abril 2011 **Academia Americana de Neurología**

- Asistencia y Presentación de Trabajo – 63th American Academy of Neurology Annual Meeting; Hawaii

Octubre 2010 **Academia Mexicana de Neurología**

- Asistencia y Presentación de Trabajo – XXXIV Reunión Anual de Neurología: León

Febrero 2010 **Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

- ACLS (Resucitación Cardiopulmonar y atención cardiovascular de emergencia) – American Heart Association

Agosto 2008 **Universidad Autónoma de Nuevo León**

- ACLS (Resucitación Cardiopulmonar y atención cardiovascular de emergencia) – American Heart Association

Agosto 2006 a Julio 2007 **Universidad de Monterrey**

- Jornadas “Higiene y Nutrición” Fundación Adelaida Lafón
- Jornadas “Prevención de Accidentes” Fundación Adelaida Lafón
- Coordinador del “Club de Diabéticos” Fundación Adelaida Lafón
- Coordinador de “Club de Tercera Edad” Fundación Adelaida Lafón

PUBLICACIONES

1. Castilla-Cortázar, I., Aguirre, G. A., Femat-Roldán, G., Martín-Estal, I., & Espinosa, L. (2020). Is insulin-like growth factor-1 involved in Parkinson's disease development?. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 70.
2. Femat-Roldán, G., Gaitán Palau, M. A., Castilla-Cortázar, I., Elizondo Ochoa, G., Moreno, N. G., Martín-Estal, I., & Jiménez Yarza, M. (2020). Altered Body Composition and Increased Resting Metabolic Rate Associated with the Postural Instability/Gait Difficulty Parkinson's Disease Subtype. *Parkinson's Disease*, 2020.
3. Castilla-Cortázar, I., Iturrieta, I., García-Magariño, M., Puche, J. E., Martín-Estal, I., Aguirre, G. A., ... & Muñoz, Ú. (2019). Neurotrophic Factors and Their Receptors Are Altered by the Mere Partial IGF-1 Deficiency. *Neuroscience*, 404, 445-458.
4. Alvarado-Franco, N., Olguin-Ramirez, L., Garza-Alpirez, A., Femat, G., & Martinez-Ramirez, D. (2018, June). Generalized Choreoathetoid-like Movements in Primary Sjogren Syndrome. In *MOVEMENT DISORDERS* (Vol. 33, pp. S66-S66). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
5. Alvarado-Franco, N. L., Gonzalez-Marques, C., Olguín-Ramírez, L. A., Garza-Alpirez, A., Femat-Roldan, G., & Martinez-Ramirez, D. (2018). Athetoid Movements as Initial Manifestation of Primary Sjögren Syndrome. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 8.
6. Castilla-Cortazar, I., Femat-Roldán, G., Rodríguez-Rivera, J., Aguirre, G. A., García-Magariño, M., Martín-Estal, I., ... & Díaz-Olachea, C. (2017). Mexican case report of a never-treated Laron syndrome patient evolving to metabolic syndrome, type 2 diabetes, and stroke. *Clinical case reports*, 5(11), 1852.
7. Guerrero Solano, J. L., Pacheco, E. M., Roldan, G. F., Prieto Montalvo, J. I., & Gongora Rivera, J. F. (2017). Potential beneficial effects of high frequency rTMS to enhance visual function in bilateral visual cortex stroke: Case report.
8. Orihuela-Espina, F., Roldán, G. F., Villavicencio, I. S., Palafox, L., Leder, R., Sucar, L. E., & Hernández-Franco, J. (2016). Response to "Letter to the editor: Robot

- training for hand motor recovery in subacute stroke patients: A randomized controlled trial". *Journal of Hand Therapy*, 29(4), e13-e14.
9. Orihuela-Espina, F., Roldán, G. F., Sánchez-Villavicencio, I., Palafox, L., Leder, R., Sucar, L. E., & Hernández-Franco, J. (2016). Robot training for hand motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Journal of Hand Therapy*, 29(1), 51-57.
 10. Femat, G., Espinosa, L., & Martinez, H. (2013). Long-Term Outcome of Carotid Stenting, Endarterectomy and Best Medical Therapy at a Private Hospital in Mexico (PD7. 008).
 11. Leal, F. R., De La Maza, M., Espinosa, L., Martinez, H., Delgado, P., Martinez-Ramirez, D., ... & Cantu-Martinez, L. (2012). Stroke in Young Adults: 6 Year Experience in Hospital San Jose, Monterrey, Mexico (P04. 053).
 12. Rodriguez Leal, Francisco, et al. "Stroke in Young Adults: 6 Year Experience in Hospital San Jose, Monterrey, Mexico." *NEUROLOGY*. Vol. 78. 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2012.
 13. Roldan, Giovana Femat. *Estudio comparativo de la evolución clínica de tres abordajes terapéuticos de la estenosis carotídea; encuesta telefónica a pacientes tratados en el Hospital San José entre el 2007 y 2011*. Diss. 2012.
 14. Martinez-Ramirez, Daniel, et al. "Cerebral Infarction from Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Restrospective Analysis from a Private Hospital at Monterrey, Mexico." *NEUROLOGY*. Vol. 76. No. 9. 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2011.
 15. Femat Roldán G, Martínez Rodríguez HR., Gil A, Caro Osorio E et al. Patrón Temporal de la Resonancia Magnética y Electroencefalograma en la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(5): 380-437
 16. Femat Roldán G, Armendariz Betancourt I, et al. Herpes-Zoster Oftálmico asociado a

- parálisis del III Par Craneal y Encefalitis como primera manifestación en paciente con VIH; *Rev Mex Neuroci* 2011; 12(5): 270-328
17. Femat Roldán G, Martínez Rodríguez HR, Caro Osorio E. Distonia Plus Secundaria a Quiste Neuroepitelial; *Rev Mex Neuroci* 2012;13(5):299-341
18. Femat Roldán G, Martínez Rodríguez HR. Encefalopatía, Neuromiotonía y Disautonomias: Triada Clásica del Síndrome de Morvan; *Rev Mex Neuroci* 2012;13(5):299-341
19. Femat Roldán G, Espinosa Sierra L, Martínez Rodríguez HR. Estenosis Carotídea Significativa: Estudio sobre la Decisión Terapéutica en un Hospital Privado. Análisis de 150 casos; *Rev Mex Neuroci* 2012;13(5):294-29.

