



Facultad de Enfermería

Trabajo fin de grado

Una perspectiva nutricional de la dieta cetogénica como elemento
neuroprotector en la enfermedad de Parkinson

Alumno/a: Jesús Bendicho Lavilla

Tutor/a: María del Carmen Díaz Ruiz

Año: 2022

Convocatoria: Junio

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

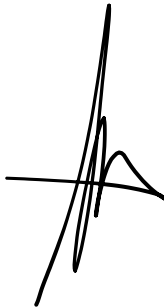
Grao en Enfermaría

O Proxecto de Fin de Grao titulado: **Unha perspectiva nutricional da dieta cetoxénica como elemento neuroprotector na enfermidade de Parkinson**, foi realizado por o/a abaixo asinante.

Santiago de Compostela,

O/a alumno/a **Jesús Bendicho Lavilla**

Fdo.:



Vº Bº

O/A titor/a, **María del Carmen Díaz Ruiz**

Fdo.:



Índice

1. Introducción.....	7
1.1 <i>Enfermedad de Parkinson: concepto y factores de riesgo</i>	<i>7</i>
1.2 <i>Sintomatología del Parkinson: alteraciones motoras, no motoras y cognitivas</i>	<i>7</i>
1.3 <i>Fases de la enfermedad</i>	<i>8</i>
1.4 <i>Etiología. Metabolismo y daño mitocondrial.....</i>	<i>8</i>
1.5 <i>Tratamiento farmacológico de la EP</i>	<i>11</i>
1.6 <i>Dieta cetogénica: origen, tipos y aplicaciones terapéuticas.....</i>	<i>12</i>
2. Justificación	15
3. Hipótesis	16
4. Objetivos	16
5. Material y métodos.....	16
6. Resultados	18
7. Discusión	24
8. Conclusiones	28
9. Bibliografía	29
10. Anexos	32

Resumo

Introdución: a enfermidade de Parkinson é un dos trastornos neurodexenerativos máis comúns que existen. É unha enfermidade crónica e actualmente irreversible, cuxos síntomas empeoran co paso do tempo. A nivel fisiopatolóxico, hai unha diminución do número de neuronas dopaminérxicas na *pars compacta* da substancia negra e unha acumulación de proteína alfa-sinucleína debido a un mal pregamento. A dieta cetoxénica, cuxa orixe se remonta a 1921, consiste nunha dieta baixa en hidratos de carbono e rica en graxas, cunha cantidade moderada de proteínas. A partir dela, o organismo xera corpos cetónicos ou cetonas, que son combustibles para a formación de enerxía nas células. **Obxectivos:** 1. Estudar o efecto da dieta cetoxénica sobre os síntomas dos enfermos de Parkinson. 2. Estudar os cambios metabólicos producidos pola dieta cetoxénica na enfermidade de Parkinson. **Material e métodos:** Realizouse unha busca bibliográfica a través de Pubmed dos artigos dos últimos dez anos, establecendo criterios de inclusión e exclusión co obxectivo de atopar os textos máis relevantes. **Resultados:** a análise dos ensaios atopados mostra unha mellora nos síntomas dos pacientes de Parkinson despois de consumir unha dieta cetoxénica. Os corpos cetónicos actúan favorecendo o metabolismo mitocondrial das neuronas dopaminérxicas, aumentando a formación de ATP e diminuindo a formación de especies reactivas do osíxeno en pacientes con enfermidade de Parkinson. **Conclusión:** a dieta cetoxénica asemella mostrar resultados neuroprotectores prometedores na evolución da enfermidade de Parkinson, converténdose nunha liña de investigación relevante para os próximos anos.

Palabras clave: Parkinson, dieta cetoxénica, neuroprotección, corpos cetónicos, beta hidroxibutirato, síntomas motores, síntomas non motores, metabolismo mitocondrial, neurodexeneración.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson constituye el segundo trastorno neurodegenerativo más común. Se trata de una enfermedad crónica y a día de hoy irreversible, cuya sintomatología empeora con el tiempo. A nivel fisiopatológico, se produce una disminución del número de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia negra y un acúmulo de la proteína alfa-sinucleína debida a fallos en su plegamiento. La dieta cetogénica, cuyo origen se remonta a 1921, consiste en una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas, con una cantidad de proteína moderada. A partir de ella el organismo genera cuerpos cetónicos (o cetonas), los cuales son combustibles para la formación de energía en las células. **Objetivos:** 1. Estudiar el efecto de la dieta cetogénica en la sintomatología de los pacientes con Parkinson. 2. Estudiar los cambios metabólicos producidos por la dieta cetogénica en la enfermedad de Parkinson. **Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliografía a través de Pubmed de artículos de los últimos diez años estableciendo criterios de inclusión y exclusión con el objetivo de encontrar los textos más relevantes. **Resultados:** El análisis de los ensayos encontrados muestra una mejoría de la sintomatología de los pacientes con Parkinson tras el consumo de una dieta cetogénica. Los cuerpos cetónicos actúan favoreciendo el metabolismo mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas aumentando la formación de ATP y disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno en pacientes con enfermedad de Parkinson. **Conclusión:** La dieta cetogénica muestra resultados neuroprotectores prometedores en la evolución de la enfermedad de Parkinson, convirtiéndose en una línea de investigación relevante para los próximos años.

Palabras clave: Parkinson, dieta cetogénica, neuroprotección, cuerpos cetónicos, beta hidroxibutirato, síntomas motores, síntomas no motores, metabolismo mitocondrial, neurodegeneración.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorders. It is a chronic and currently irreversible disease, whose symptoms worsen over time. At the pathophysiological level, there is a decrease in the number of dopaminergic neurons in the *pars compacta* of the *substantia nigra* and an accumulation of alpha-synuclein protein due to its misfolding. The ketogenic diet, the origin of which dates back to 1921, consists of a diet low in carbohydrates and high in fat, with a moderate amount of protein. From it, the body generates ketone bodies or ketones, which are fuels for the formation of energy in cells. **Objectives:** 1. To study the effect of the ketogenic diet on the symptoms of Parkinson's patients. 2. To study the metabolic changes produced by the ketogenic diet in Parkinson disease. **Material and methods:** A bibliographic search of articles has been carried out through Pubmed over the last ten years, establishing inclusion and exclusion criteria with the aim of finding the most relevant texts. **Results:** The analysis of the articles shows an improvement in the symptoms of Parkinson's patients after consuming a ketogenic diet. Ketone bodies increase the mitochondrial metabolism of dopaminergic neurons, increasing the formation of ATP and decreasing the formation of reactive oxygen species in patients with Parkinson disease. **Conclusion:** The ketogenic diet shows promising neuroprotective results in Parkinson disease, becoming a relevant line of research for the coming years.

Key words: Parkinson, ketogenic diet, neuroprotection, ketone bodies, beta hydroxybutyrate, motor symptoms, non-motor symptoms, mitochondrial metabolism, neurodegeneration.

Lista de abreviaturas: **Acetil Co-A:** Acetil Coenzima A; **AO:** Ácido octanoico; **ATP:** adenosín trifosfato; **BHB:** beta-hidroxibutirato; **CRP:** Proteína C reactiva; **DC:** Dieta cetogénica; **EP:** Enfermedad de Parkinson; **FADH₂:** Flavín Adenín Dinucleótido; **HbA1C:** Hemoglobina glicosilada; **HDL:** Lipoproteínas de baja densidad; **IMC:** Índice de masa corporal; **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad; **MAO-B:** monoamino-Oxidasa-B; **MCT_s:** transportadores monocarboxilato; **MME:** Membrana mitocondrial externa; **MMI:** Membrana mitocondrial interna; **MPTP:** 1-metil-4-fenil,6-tetrahidropiridina; **MPDP⁺:** 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinio; **MPP⁺:** 1-metil-4-fenilpiridinio; **NADH:** nicotinamida adenina dinucleótido; **O₂:** Oxígeno molecular; **PAS:** Escala de ansiedad para el Parkinson; **ROS:** Especies reactivas de oxígeno **TCL:** Triglicéridos de cadena larga; **TCM:** Triglicéridos de cadena media; **3-NP:** Ácido 3-nitropropiónico.

1. Introducción

1.1 Enfermedad de Parkinson: concepto y factores de riesgo

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes que existen. Se trata de una enfermedad crónica y, actualmente, irreversible, cuya sintomatología empeora con el tiempo (1). Aunque el origen es desconocido, parece tener relación con factores ambientales y genéticos, localizándose cada vez más genes con influencia en la enfermedad. Además, factores como el sexo influyen también en la aparición y el desarrollo del Parkinson, siendo el riesgo de aparición de la patología el doble en hombres que en mujeres, aunque éstas presentan una tasa de mortalidad más elevada y una progresión más rápida (2). A nivel fisiopatológico, se produce una disminución del número de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia negra y un acúmulo de la proteína alfa-sinucleína debida a fallos en su plegamiento. Además, existen alteraciones en la respiración celular de las mitocondrias de las neuronas dopaminérgicas (1,2).

1.2 Sintomatología del Parkinson: alteraciones motoras, no motoras y cognitivas

Los síntomas clínicos de la EP se clasifican en síntomas motores y no motores. La sintomatología motora se caracteriza principalmente por la aparición de bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural. Además, también se presentan otro tipo de síntomas motores en algunos pacientes, como alteraciones en el habla o distonía. La sintomatología no motora es de gran relevancia y genera numerosas incapacidades. Podemos dividirla en cinco apartados (Tabla 1): trastornos digestivos, trastornos urinarios, trastornos del sueño, trastornos neuropsiquiátricos y alteraciones cognitivas (1).

Tabla 1. Sintomatología no motora de la EP ¹

Trastornos digestivos	Trastornos urinarios	Trastornos del sueño	Trastornos neuropsiquiátricos	Alteraciones cognitivas
70-80% de los pacientes presentan disminución de movilidad de tracto	Hasta el 66% de los pacientes con EP presentan polaquiuria, incontinencia urinaria,	75% de los pacientes con EP presentan trastornos del	Se presentan en el 50% de los pacientes de EP. Las más comunes	Se presentan dificultades de atención, bradipsiquia,

intestinal y estreñimiento. Además, también es común la aparición de disfagia, sialorrea y gastroparesia	nicturia y tenesmo vesical	sueño. Los más comunes son: insomnio y somnolencia diurna excesiva	son: depresión y ansiedad. También son comunes los trastornos de la conducta sexual y afectivos	alteraciones de memoria, trastornos del lenguaje y pérdida de capacidades ejecutivas
--	----------------------------	--	---	--

1.3 Fases de la enfermedad

La progresión de la EP se divide en cinco fases, las cuales se establecen en función de las modificaciones sintomatológicas que aparecen con el paso del tiempo a medida que avanza la degeneración neuropatológica (Tabla 2). Esta clasificación es muy empleada en la patología Parkinsoniana y fue descrita por Hoehn y Yahr (3).

Tabla 2. Fases de la EP³

Estadio 1	Se ve afectado solamente un lado del cuerpo y de forma leve (unilateral)
Estadio 2	Comienzo de la afectación en ambos lados del cuerpo (bilateral)
Estadio 3	Paso de síntomas leves a moderados con inestabilidad postural y ralentización del movimiento. El paciente aún es independiente
Estadio 4	Síntomas graves y limitantes. La persona todavía es capaz de caminar o mantenerse de pie
Estadio 5	Sin ayuda el paciente no puede caminar o estar de pie, permanece en cama o en silla de ruedas

1.4 Etiología. Metabolismo y daño mitocondrial

La mitocondria es un orgánulo perteneciente a la célula eucariota compuesto de dos membranas, una membrana mitocondrial externa (MME) y una membrana mitocondrial interna (MMI). La MMI separa a su vez la matriz mitocondrial y el espacio intermembrana. La principal función de la mitocondria es suministrar energía al organismo a través del proceso conocido como fosforilación oxidativa. Esto sucede a través de un sistema de cinco complejos multienzimáticos (Figura 1) (4).

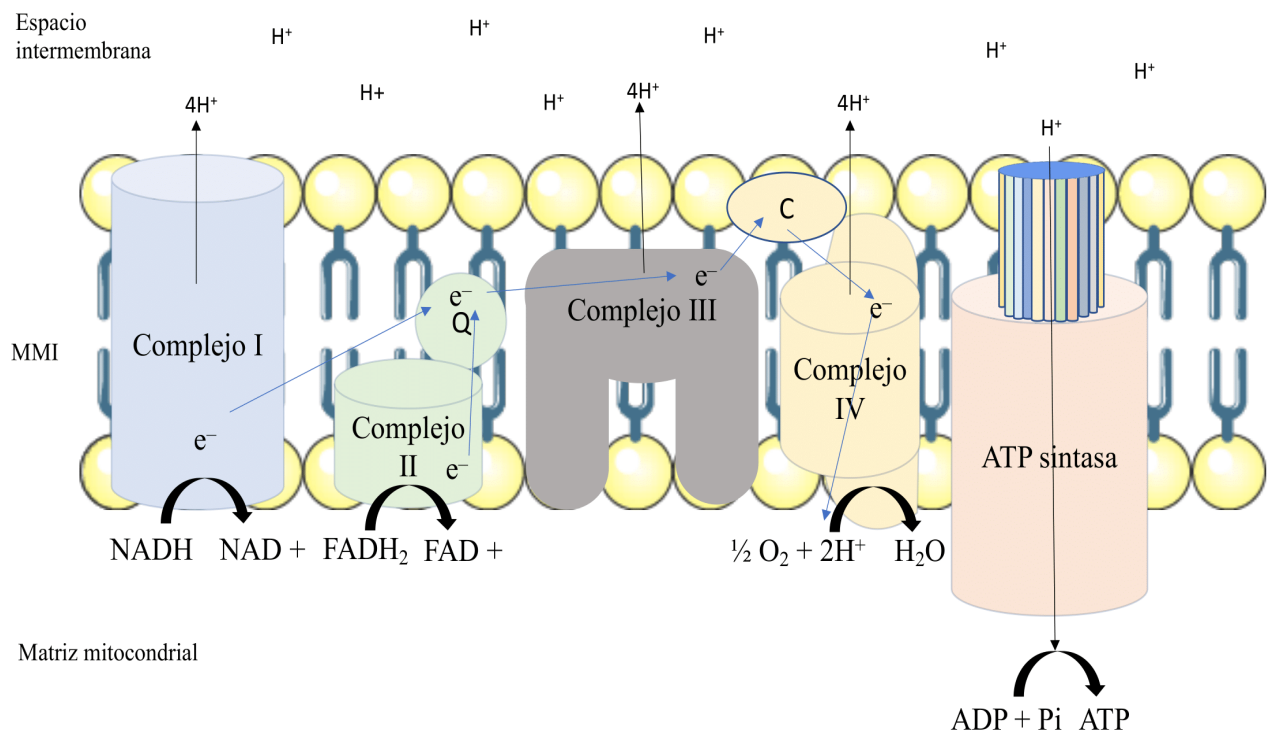


Figura 1. Proceso de respiración celular en las mitocondrias

El cerebro consume una gran cantidad de glucosa en el procesamiento de información y realización de sus funciones. La glucosa es el principal metabolito empleado para la generación de energía en las mitocondrias de las neuronas. Para ello, la glucosa se transforma en piruvato a través de la glucólisis en el citoplasma celular. Posteriormente, el piruvato se transforma en acetil coenzima A (Acetil-CoA) mediante la descarboxilación, el cual ingresa en el ciclo de Krebs, para formar nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y flavín adenín dinucleótido (FADH₂). A partir del NADH y del FADH₂ se generará Adenosín trifosfato (ATP) en la cadena respiratoria (Figura 1). La formación de ATP en la cadena respiratoria se produce gracias a que el NADH y FADH₂ ceden sus electrones a los complejos enzimáticos que se encuentran en la MMI, concretamente a los complejos I y II. Estos electrones viajan a través de los centros de oxidación-reducción de los distintos complejos de la cadena respiratoria a favor de su potencial redox. Por último, en el complejo IV se transfieren a oxígeno molecular (O₂) para formar agua. La energía que se libera en el transporte de electrones es empleada por los complejos I, III y IV para bombear protones al espacio intermembrana, creando así un gradiente electroquímico. Este gradiente se usa en la síntesis de ATP por el complejo V, también conocido como ATP sintasa. En condiciones fisiológicas normales, el cerebro usa primordialmente la glucosa para generar ATP. Sin embargo,

en situaciones en las que no es posible metabolizarla puede emplear cuerpos cetónicos como combustible alternativo (4,5).

Un aspecto común en las patologías neurodegenerativas es la disfunción mitocondrial que comporta la alteración de la producción energética. Esta es provocada por diversos factores tales como: mutaciones en genes que se encargan de la reparación de daños mitocondriales, alteraciones en el ADN mitocondrial, acumulaciones de la proteína alfa-sinucleína y el efecto nocivo de diversas neurotoxinas. Todo ello genera un daño en el metabolismo energético, de forma que se ve alterada la cadena de transporte de electrones, conduciendo a una incorrecta formación de energía celular (5).

Por ejemplo, algunas proteínas, como la PINK1 (quinasa) y la Parkina (ubiquitina ligasa), tienen un efecto neuroprotector en las mitocondrias de las neuronas. Sus funciones están implicadas en la eliminación de proteínas y ADN mitocondrial dañado. Como consecuencia, se activa un proceso de autofagia selectiva, denominado mitofagia. En las mitocondrias sanas, PINK1 se degrada al entrar en ellas. Sin embargo, cuando PINK1 entra en las mitocondrias dañadas se estabiliza en la superficie de su membrana externa, y activa la Parkina. Posteriormente se forman cadenas de ubiquitina fosforilada, que son detectadas por los receptores autofágicos. Esto conduce al inicio de los mecanismos que desencadenan la mitofagia de la mitocondria señalizada. Este proceso permite mantener una función mitocondrial adecuada. Se ha observado que, en los pacientes de Parkinson, estas proteínas presentan mutaciones que no permiten la señalización correcta de daños a nivel mitocondrial, lo cual comporta su acumulación en la neurona y acaba produciendo su muerte (4).

Una de las disfunciones que más relevancia podría tener en la patología parkinsoniana es el defecto en el complejo I de la cadena respiratoria de la mitocondria, el cual es el complejo enzimático de mayor tamaño en la cadena de electrones y es muy relevante para la generación del gradiente electroquímico que impulsa la producción de ATP (6). Esta disfunción es característica de la fisiopatología de la EP. Para estudiar los posibles daños generados en la EP se emplean modelos animales, a los que se les administra neurotoxinas que provocan la degeneración neuronal y algunos de los aspectos característicos de la sintomatología del Parkinson en humanos. Una de las toxinas más empleadas para la generación de modelos animales de ratón es el 1-metil-4-fenil,6-

tetrahidropiridina (MPTP). Este es un compuesto que se oxida en las células de la glía tras atravesar la barrera hematoencefálica. La enzima encargada de ello es la monoamino-oxidasa-B (MAO-B), que convierte el MPTP en 1-metil-4-fenil-2,3-dihidro-piridinio (MPDP+), que a su vez se transforma en 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+). El MPP+ es incorporado por las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina, ejerciendo en ellas su acción neurotóxica, inhibiendo el complejo I mitocondrial (7). Esta inhibición provoca una menor expresión de proteínas anti-apoptóticas, así como un bloqueo en la síntesis de ATP y el consecuente aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés). A continuación, se desencadena una cascada de reacciones que resultará en la alteración de proteínas, lípidos y ADN, conducirá al aumento de la neuroinflamación y acabará produciendo la muerte celular, y, por tanto, dará lugar a la pérdida de neuronas dopaminérgicas (8).

También algunos factores genéticos pueden afectar al complejo I y contribuir al desarrollo de la EP. Es el caso del gen *Ndufs2*. En un estudio realizado por González et. al (2021) se emplearon ratones modificados genéticamente a los que se les eliminó el gen *Ndufs2*, el cual codifica una subunidad clave del complejo I. Las neuronas dopaminérgicas de los ratones deficientes para la *Ndufs2* dejaron de ser productoras de ATP, pasando a ser consumidoras de energía debido al daño mitocondrial existente. Esto provocó que los ratones comenzasen a desarrollar la sintomatología típica del Parkinson, manteniendo un estado primario de supervivencia neuronal. Posteriormente, se observó la pérdida de la capacidad de producir dopamina por parte de las neuronas dopaminérgicas. Finalmente, se produjo la degeneración y muerte celular (9).

En humanos también se ha descrito la alteración del complejo I de la mitocondria, observándose el déficit de este complejo en cerebro postmortem de pacientes con EP idiopática (10).

1.5 Tratamiento farmacológico de la EP

En la tabla 3 se presentan algunos de los fármacos más utilizados en la EP. Estos tratamientos no actúan sobre el proceso de neurodegeneración, y, por tanto, no tienen la capacidad de frenar el desarrollo de la patología. Actúan únicamente aliviando algunos de los síntomas de la enfermedad (1).

Tabla 3. Fármacos más empleados en la EP¹

L-DOPA	Es el fármaco más empleado en la EP. Atraviesa la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina a través de la enzima descarboxilasa en las neuronas dopaminérgicas. Se utiliza para el control de síntomas motores combinado con Carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa periférica que evita que la L-DOPA sea eliminada antes de atravesar la barrera hematoencefálica.
Agonistas dopaminérgicos	Los agonistas dopaminérgicos estimulan los receptores de dopamina. No precisan de la intervención de ningún tipo de enzima y se dividen en ergóticos y no ergóticos. Algunos de los más empleados son Pramipexol, Ropinirol y Rotigotina. En la EP inicial los 3 fármacos demoran la aparición de discinesias, permitiendo retrasar la introducción de la L-DOPA.
Inhibidores de MAO-B	La MAO-B es una enzima que se encarga de degradar la dopamina. Por tanto, en el tratamiento de la EP se usan inhibidores de esta enzima para bloquear las vías de degradación de dopamina, prolongando y potenciando su efecto sobre el organismo. Los inhibidores de MAO-B más empleados son Rasagilina y Selegilina.

1.6 Dieta cetogénica: origen, tipos y aplicaciones terapéuticas

La dieta cetogénica (DC) consiste en una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas, con una cantidad de proteína moderada. Se empleó por primera vez en 1921 en niños con epilepsia. A partir de ella el organismo genera cuerpos cetónicos o cetonas, los cuales son combustibles para la formación de energía en las células. Los cuerpos cetónicos más comunes son el beta-hidroxiacetato (BHB), el acetoacetato y la acetona, cuyas estructuras se muestran en la Figura 2 (11,12).

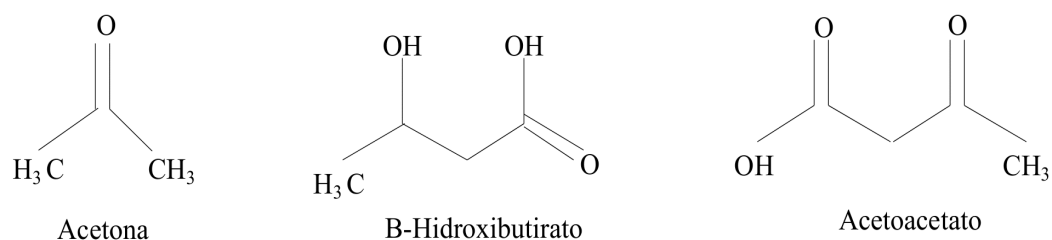


Figura 2: Estructura química de cuerpos cetónicos

Estos se generan en un proceso conocido como cetogénesis (Figura 3), que ocurre generalmente en las mitocondrias de los hepatocitos. Tras este proceso, viajan a través de la sangre y, a través de los transportadores monocarboxilato (MCTs), son transportados hasta el cerebro, donde entran en las mitocondrias neuronales y son reconvertidos en acetyl CoA (11).

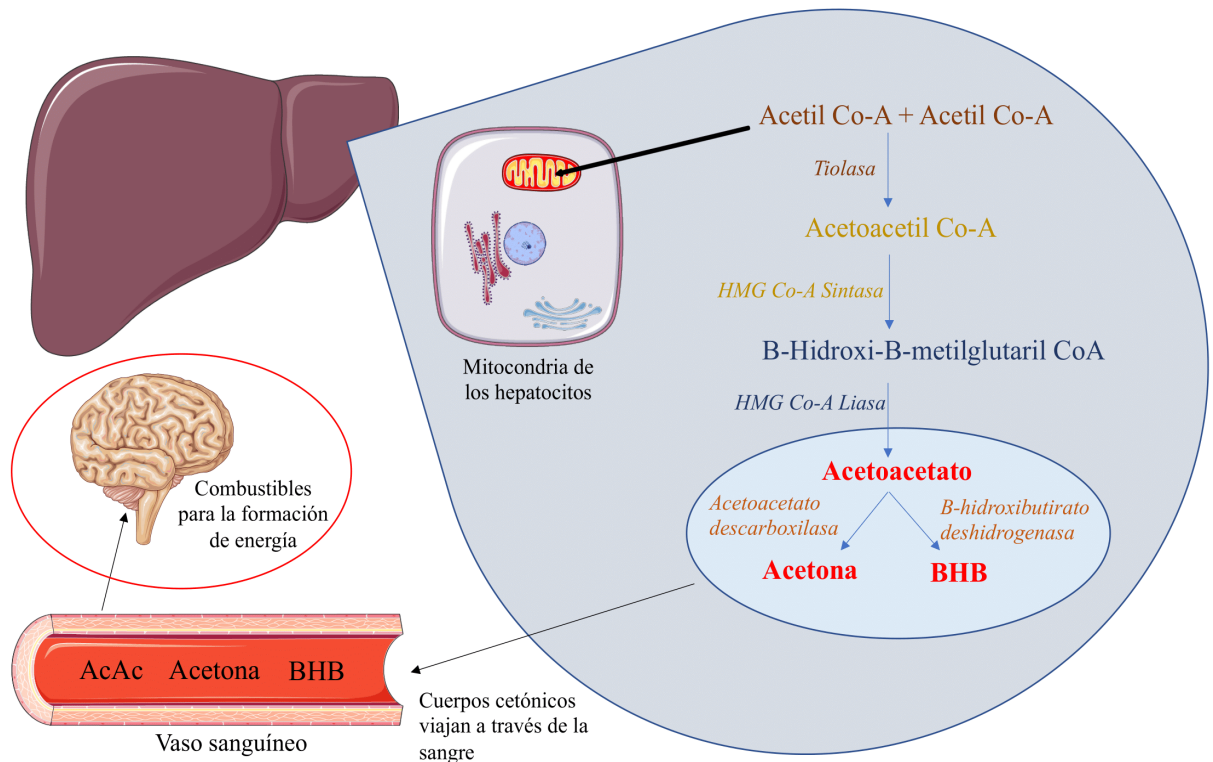


Figura. 3. Formación de los cuerpos cetónicos

Existen varios tipos de DC (Tabla 4), siendo algunas de las más empleadas: la DC clásica, la dieta modificada de Atkins, la dieta de triglicéridos de cadena media (TCM), y la dieta de bajo índice glucémico. Estas se diferencian principalmente por las variaciones en las cantidades de hidratos de carbono y grasas que se ingieren (12).

Tabla 4. Tipos de dieta cetogénica¹²

Dieta	Proporciones
Cetogénica clásica	90% Grasa 6% Proteína 4% Carbohidrato
Triglicéridos de cadena media	10% TCL 60% TCM

	10% Proteína 20% Carbohidrato
Bajo índice glucémico	60% Grasa 30% Proteína 10% Carbohidrato
Modificada de Atkins	65% Grasa 25% Proteína 10% Carbohidrato

TCL: Triglicéridos de cadena larga; TCM: Triglicéridos de cadena media

La DC basa su alimentación en un aumento del porcentaje de grasas en la dieta (Figura 4). En la DC tradicional las grasas se obtienen a través de triglicéridos de cadena larga (TCL), los cuales se encuentran en alimentos como el pescado, la carne, los productos lácteos o los huevos. En algunas variaciones como en la dieta de TCM, es imprescindible consumir alimentos como el aceite de coco, debido a que contiene una gran cantidad de este tipo de grasas. Las proteínas se ingieren de una forma moderada a través de los alimentos mencionados, y los carbohidratos se obtienen a través de vegetales de hoja verde o algunas frutas concretas como las frutas del bosque, las cuales poseen un alto contenido en fibra (12). Un día de DC basa su alimentación en el consumo de grasas saludables junto con proteínas de alta calidad y carbohidratos obtenidos principalmente de vegetales. Existen algunas guías establecidas y empleadas en ensayos de pacientes con EP alimentados con DC (*Anexo 2*). En ellas se explican los alimentos a consumir y a evitar, recetas aptas y cantidades de alimentos precisas para llevar a cabo un correcto control calórico (11,12).

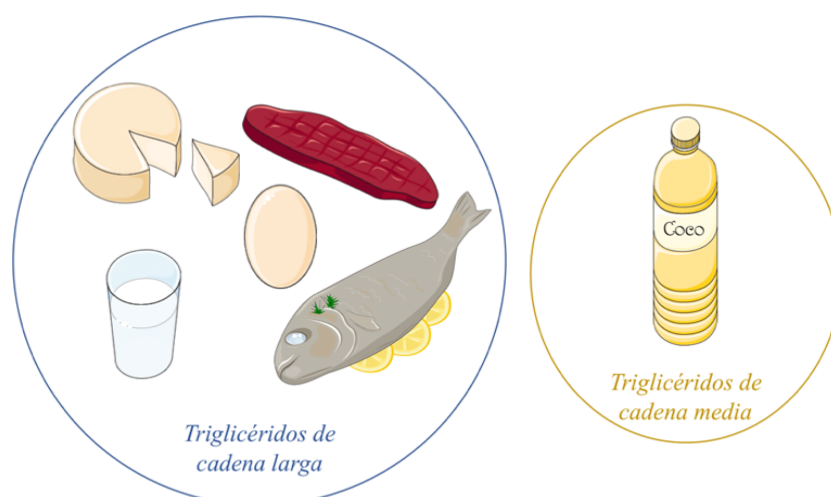


Figura 4: Alimentos a consumir en la DC para obtener TCL y TCM

A nivel clínico, la DC se emplea desde su origen para el tratamiento de diversas patologías. Uno de sus usos más comunes e investigados es la epilepsia infantil refractaria a tratamiento, mostrando su efectividad en niños y adolescentes con esta enfermedad (13). Además, también es empleada en diversos trastornos metabólicos, principalmente el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1. La investigación actual se centra en el efecto de esta dieta en los trastornos neurodegenerativos. Se han realizado diversos ensayos y estudios con enfermos de Alzheimer, mostrando resultados prometedores relacionados mayoritariamente con una mejoría en las funciones diarias y la calidad de vida (14).

2. Justificación

La EP es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en la actualidad. A nivel mundial, desde 1990 hasta 2015 el número de personas con la patología ha aumentado hasta en 6 millones, y se prevé que haya incrementado en 12 millones más en 2040. En la actualidad es la segunda patología neurodegenerativa de mayor incidencia tras la enfermedad de Alzheimer, debido principalmente al aumento de la esperanza de vida en la población, sumado a otros factores ambientales y genéticos (15).

Actualmente la EP no tiene cura. Los tratamientos que se encuentran disponibles permiten disminuir o paliar algunos de los síntomas, pero no son capaces de frenar la neurodegeneración y revertir la situación. La gran variedad sintomatológica que presentan los pacientes comporta un alto gasto en la atención de los enfermos. Las numerosas complicaciones e incapacidades que éstos desarrollan provocan que precisen de atención sanitaria frecuente, tanto a nivel hospitalario como en los centros de salud. Por ejemplo, cada paciente con Parkinson en España supone un gasto de 17.000 euros en atención sociosanitaria al año, y un 34% del gasto farmacológico del sistema nacional de salud está dirigido a fármacos antiparkinsonianos, siendo el 83% destinado concretamente a fármacos dopaminérgicos (16). Como se ha mencionado más arriba, estos fármacos mejoran la sintomatología motora pero no frenan la degeneración neurológica que se está produciendo.

Por tanto, las grandes discapacidades que genera en la población que lo padece provocan un elevado gasto y una alta ocupación del sistema sanitario, siendo necesario emplear una parte importante del presupuesto sanitario en esta patología solamente con el objetivo de mejorar la

sintomatología y no con el objetivo de revertirla, debido a que se desconoce la causa que la desencadena. Por ello, es importante buscar aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes y actuar sobre los determinantes de la salud que están teniendo impacto en la aparición y evolución de la EP. Uno de los aspectos en los cuales se pueden ejercer cambios sin generar grandes gastos es la nutrición. Actualmente, empieza a observarse que la dieta del paciente es una variable importante para tener en cuenta por el impacto beneficioso que tiene en la sintomatología. Por tanto, es importante estudiar el efecto de distintos tipos de alimentación en los síntomas que sufre el paciente de Parkinson. La DC ha tomado relevancia en los últimos años por su posible efecto neuroprotector sobre las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra. Este trabajo pretende hacer una revisión de los hallazgos publicados de los estudios y ensayos realizados en los últimos años a este respecto.

3. Hipótesis

La dieta cetogénica puede tener un efecto beneficioso sobre la sintomatología que presentan los enfermos de Parkinson. La dieta cetogénica puede ejercer un papel neuroprotector a través de sus efectos en el metabolismo mitocondrial de los pacientes con esta patología.

4. Objetivos

1. Estudiar el efecto de la dieta cetogénica en la sintomatología de los pacientes con Parkinson.
2. Estudiar los cambios metabólicos producidos por la dieta cetogénica en la enfermedad de Parkinson.

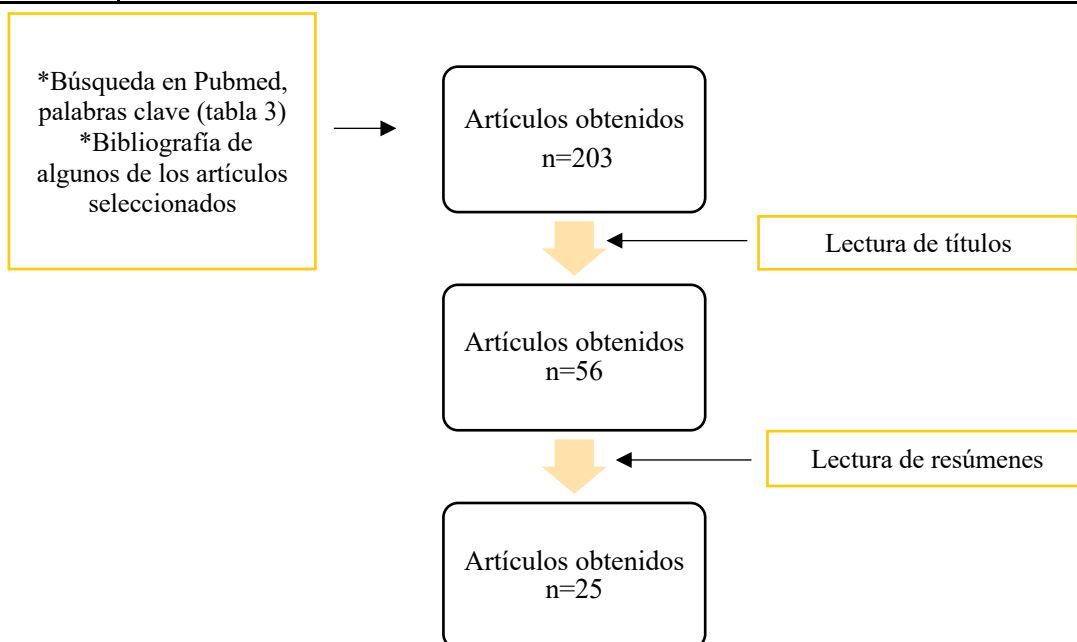
5. Material y métodos

Para la realización de este trabajo se ha establecido una búsqueda de artículos científicos desde noviembre de 2021 hasta marzo de 2022. Para ello, se ha empleado el motor de búsqueda Pubmed. Para localizar artículos que pudiesen responder a los objetivos planteados, se combinaron las palabras clave mostradas en la tabla 3. La búsqueda se restringió a los artículos publicados en los últimos 10 años. Además de los artículos obtenidos de la búsqueda en la base de datos Pubmed, se encontraron más artículos a través de las referencias aportadas por la bibliografía de los textos encontrados previamente en Pubmed. Tras establecer todas las combinaciones posibles se obtuvieron 203 artículos. La lectura de los títulos de los 203 artículos permitió seleccionar los

artículos considerados oportunos para este trabajo. En primer lugar, tras leer los títulos de los artículos quedaron disponibles 56 artículos. Posteriormente, se procedió a leer los resúmenes de los textos estableciendo finalmente un total de 25 artículos. Como excepción a los textos elegidos para la realización de la revisión bibliográfica, se ha empleado un artículo de 2003 localizado en la bibliografía de un artículo de los escogidos para la realización del trabajo. Este ha sido citado por otros 465 autores y se ha considerado interesante debido a la magnitud que tiene y los resultados que ha obtenido.

Tabla 3. Cuadro detallado de la búsqueda realizada para la revisión bibliográfica.

Motor de búsqueda	Pubmed
Palabras clave	“Ketogenic diet AND Parkinson” “Parkinson AND Complex I Mitochondria AND BHB” “Complex 1 mitochondria BHB” “Ketogenic diet AND mitochondria” “Ketogenic neurodegenerative mitochondria” “Neuroprotection AND Ketogenic” “Neuroprotection BHB Parkinson”
Filtros	10 years, Review, Systematic Review, Clinical trial, Randomized controlled trial
Nº de artículos	203
Criterios de inclusión	Artículos relacionados con la dieta cetogénica y la enfermedad de Parkinson Artículos en inglés y en español Artículos accesibles en el entorno de la USC y de acceso libre
Criterios de exclusión	Artículos anteriores a 2012 Otras dietas Otros idiomas No accesibles a través de la biblioteca de la USC



6. Resultados

1. Efectos de la dieta cetogénica en la sintomatología motora de pacientes con Parkinson

Diversos estudios han analizado la influencia de la cetogénesis dietética sobre la sintomatología y la progresión de pacientes con esta patología. En uno de los ensayos más relevantes realizados en humanos de los últimos años por Phillips et. al, (2018) se comparó la efectividad de una dieta baja en grasas con la efectividad de una DC en pacientes con EP (17). Para ello 47 pacientes se repartieron en dos grupos de forma aleatorizada y, durante 8 semanas se llevaron a cabo las modificaciones alimentarias necesarias en los dos grupos. El estudio fue completado por 38 de las 47 personas que habían sido seleccionadas en un primer momento. Uno de los grupos consumió una DC y el otro una dieta baja en grasas. En el artículo no se especifica qué tipo de DC consumieron los pacientes, únicamente hace mención de los porcentajes de los macronutrientes suministrados (62% grasas, 30% proteínas, 8% carbohidratos). Esto nos indica que podría tratarse de una DC de tipo bajo índice glucémico. Para medir los cambios generados por la dieta se empleó la escala MDS-UPDRS (18) (*Anexo 3*), empleada en la actualidad por permitir un abordaje más completo e integral de los aspectos clínicos relevantes para la evaluación del paciente. Esta escala permite valorar 4 dominios: parte I: experiencias no motoras de la vida diaria; parte II: experiencias motoras de la vida diaria; parte III: evaluación motora; y parte IV: complicaciones motoras. Además, también se llevó a cabo un control de parámetros metabólicos tales como: Índice de masa corporal (IMC), Hemoglobina glicosilada (HbA1C), triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés), lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés) colesterol total, urato y proteína C reactiva (CRP por sus siglas en inglés) (17). Tras las 8 semanas de estudio, los dos grupos de estudio mejoraron la sintomatología motora, aunque no se observaron grandes diferencias entre ellos en la parte II, III y IV de la escala MDS-UPDRS. A pesar de esas mejorías, se observó que el grupo de pacientes de la DC sufrieron temblor exacerbado en las semanas 5 a 8 (17). Con respecto a la sintomatología no motora (evaluada por la parte I de la escala utilizada), hubo importantes diferencias entre los dos grupos de estudio. El grupo de la DC obtuvo un alto incremento en esta parte de la escala MDS-UPDRS en comparación con el grupo de la dieta baja en grasas. Principalmente se observó una mayor mejoría en aspectos relacionados con los trastornos urinarios, el dolor, la fatiga, la somnolencia diurna excesiva y el deterioro cognitivo de los pacientes. En relación con los parámetros metabólicos, éstos

disminuyeron en el grupo de dieta baja en grasas, mientras que en el grupo de la DC aumentaron los valores de HDL, LDL, colesterol total y urato (17).

En otro estudio realizado por Krikorian et. *al* (2019), se establecieron dos grupos de pacientes con Parkinson con el objetivo de identificar primordialmente cambios en los aspectos cognitivos de estos, además de variaciones en parámetros metabólicos, síntomas motores y síntomas no motores. Para ello, se escogió una muestra de 14 pacientes en total divididos en dos grupos de 7 con la EP y, además, deterioro cognitivo leve. Se estableció una asignación aleatoria: uno consumiría una dieta alta en carbohidratos típica de la dieta occidental y el otro la DC. Para el segundo grupo se establecería un máximo de 20 g de carbohidratos por día, siendo restringidos aquellos provenientes de dulces, frutas o alimentos a base de cereales. Los niveles de grasa y proteína fueron medidos, pero no controlados ni restringidos. Se estudió de forma exhaustiva la dieta que consumiría cada paciente y se analizaron los alimentos a eliminar o incluir de acuerdo con las preferencias de cada uno. Durante 8 semanas se ingerirían las dietas respectivas en cada grupo para identificar cambios y modificaciones en los síntomas cognitivos, en la escala UPDRS y en los parámetros metabólicos deseados (19). Todos los cambios en los aspectos cognitivos se midieron a través de “Controlled Oral Word Association task”, para evaluar el acceso a léxico, “The California Verbal Learning Test”, para evaluar aspectos relacionados con la memoria y “The Verbal Paired Associate Learning Test (VPAL)”, que exige aprender asociaciones de palabras semánticamente no relacionadas. Tras finalizar las 8 semanas, el grupo de la DC mostró mejoría a nivel cognitivo tanto en lo relativo a memoria como en el acceso a léxico (19). Con respecto a la sintomatología motora, no se observaron cambios relevantes en ninguno de los dos grupos en la parte III de la escala UPDRS tras el período de estudio (19). En cuanto a los parámetros metabólicos, el grupo de la DC mostró una reducción del peso y un aumento de BHB en sangre. Además, también se redujeron los valores de insulina en sangre en ayunas en este grupo de pacientes, que también mostraron una disminución de la circunferencia de la cintura (19).

En otro artículo realizado por Tidman et. *al* (2022), se estudió el caso de una paciente de 68 años con Parkinson en fase 1 y antecedentes de síntomas de ansiedad y depresión. Comenzó a consumir una DC clásica durante un período de 24 semanas. Se emplearon la escala UPDRS, la escala de depresión CEDS-R-20 (*Anexo 3*), la escala de ansiedad de Parkinson (PAS por sus siglas en inglés) y marcadores de salud para identificar los cambios que se producirían a lo largo de las

semanas 12 y 24 (20). Con respecto a la sintomatología motora, en la semana 12, la paciente mostró una pequeña mejoría en los temblores que presentaba en las extremidades superiores. Además, también mejoraron las sensaciones dolorosas que sufría en las extremidades inferiores. A las 24 semanas, se realizó una evaluación telemática a través de la plataforma *Zoom*. No fue posible valorar la rigidez de forma presencial, pero la paciente comentó de forma subjetiva que estos síntomas habían mejorado. Con respecto a la sintomatología no motora, los niveles de ansiedad mejoraron en las semanas 12 y 24. Esto se midió a través de la escala PAS. La paciente indicó que al comienzo del estudio tenía síntomas como nerviosismo, tensión, estrés, incapacidad para relajarse, preocupación excesiva y palpitaciones cardíacas. Al finalizar el periodo de estudio comentó encontrarse mejor con respecto a esta sintomatología. En la escala PAS obtuvo 20 puntos en el día 0, siendo la puntuación máxima posible de la escala 48. Esto indica un riesgo moderado de ansiedad. En la semana 24 obtuvo 13 puntos. Por tanto, presentó una mejoría significativa de 7 puntos (20). Por otra parte, se observó una pequeña mejoría en la escala de depresión CEDS-R-20 realizada. La participante del estudio puntuó 42 en la escala al comienzo del ensayo (los autores de la escala consideran riesgo de depresión por encima de 16). Al finalizar las 24 semanas redujo en 8 puntos la puntuación. La paciente indicó que se sentía un poco mejor en la sintomatología relacionada con la depresión tras las 24 semanas (20). En relación con los marcadores de salud, se observó una reducción en los valores de la HbA1C, la CPR, los triglicéridos, la insulina en ayunas, el peso y la circunferencia de la cintura. El nivel de HDL aumentó en 4 puntos al final de las 24 semanas en comparación con el valor de base (20).

Tidman et. al (2022) realizaron también recientemente un ensayo con una muestra de mayor tamaño. En él se incluyó un único grupo de 16 adultos de 36 a 80 años con EP en una intervención de 12 semanas de duración (21). Para ello se realizó un control pre-intervención y otro post-intervención a través de biomarcadores como la HbA1C, LDL, HDL, triglicéridos, CPR, peso, medida de la cintura, la escala MDS-UPDRS, la escala PAS y la escala de depresión CESD-R-20. Para otorgar información a los pacientes con respecto a la DC se emplearon los datos y guías de Mathew Phillips, previamente usadas en su ensayo clínico sobre la DC y la EP (17) (*Anexo 2*). Los pacientes consumirían una DC clásica con un 80% de grasas, 15% de proteínas, y un 3-4 % de hidratos de carbono (21). En cuanto a los biomarcadores estudiados, se produjo una disminución en el peso y circunferencia de la cintura. Además también se redujeron los valores de insulina en ayunas y la HbA1C (21). En cuanto a la sintomatología no motora, los pacientes tuvieron

diferencias significativas entre los síntomas presentados al principio y al final del estudio, observándose grandes cambios en la parte I de la escala UPDRS. Concretamente se produjo una disminución del dolor, la fatiga, la somnolencia diurna excesiva y mejoró la memoria funcional con respecto a los valores establecidos al comienzo del ensayo. Además, también se produjo una mejoría importante en la ansiedad de los pacientes medida a través de la escala PAS. No se localizaron diferencias en las otras partes de la escala UPDRS ni en la escala CESD-R-20 (21). Algunos de los efectos adversos surgidos durante el ensayo fueron: molestias gastrointestinales, cefaleas, baja energía o irritabilidad. Los autores comentaron que dos limitaciones de su estudio fueron el tamaño muestral (n=16) y la falta de un grupo de control (21).

En la tabla 4 se recopila de forma resumida los aspectos más relevantes de los ensayos realizados en los últimos años con respecto al efecto de la DC en la EP.

Tabla 4. Cuadro de los ensayos realizados sobre el efecto de la DC en la EP

Autor	Muestra	Tiempo de estudio	Dieta	Efectos beneficiosos	Efectos adversos
Phillips et.al (2016)	n=47 en dos grupos idénticos	8 semanas	DC bajo índice glucémico vs dieta baja en grasas	Mejoría parte I escala UPDRS (experiencias no motoras de vida diaria)	Grupo DC temblor exacerbado semanas 5 a 8
Krikorian et. al (2019)	n=14 en dos grupos de 7	8 semanas	DC vs Dieta alta en carbohidratos	Mejoría en aspectos cognitivos	No se destacan efectos adversos
Tidman et. al (2022)	n=1	24 semanas	DC clásica	Mejoría en síntomas de ansiedad (Escala PAS)	Estreñimiento en las primeras semanas
Tidman et.al (2022)	n=16 en un solo grupo	12 semanas	DC clásica	Mejoría en parte I escala UPDRS y en síntomas de ansiedad (Escala PAS)	Molestias gastrointestinales, cefaleas, baja energía o irritabilidad

2. Cambios metabólicos producidos por la dieta cetogénica en la enfermedad de Parkinson.

Diversos estudios han tratado de analizar la influencia del BHB y los cuerpos cetónicos en la EP. Para ello, algunos estudios emplean ratones con MPTP, de forma que estos desarrollan así un síndrome Parkinsoniano, siendo de esta forma posible analizar la influencia de tratamientos neuroprotectores sobre los daños generados a nivel neurológico (22).

En el año 2003, Tieu et. *al* realizaron un ensayo para conocer el papel que tenía el BHB como neuroprotector en ratones a los cuales se les administraba MPTP (22). Además, también se administró en algunos ratones ácido 3-nitropropiónico (3-NP). El 3-NP es un inhibidor del complejo II de la cadena respiratoria que actúa inactivando de forma irreversible la enzima Succinato deshidrogenasa. Aquellos ratones con MPTP infundidos con BHB mejoraron significativamente los síntomas motores y la degeneración neuronal respecto a los ratones control (infundidos con suero salino). En los ratones tratados con BHB se produjo un aumento de succinato a nivel cerebral. Sin embargo, al administrar 3-NP, los valores de succinato revertían a los valores del control. Los autores explican esto debido a que los efectos que ejerce el BHB para generar un alivio del metabolismo mitocondrial dañado son dependientes del complejo II mitocondrial. Cuando este complejo se encuentra inhibido, se anulan todos los efectos neuroprotectores del BHB en el metabolismo mitocondrial (22).

En el año 2016 Shaafi et. *al* realizaron un ensayo para analizar la eficacia de la DC en las funciones motoras de EP (23). Para ello emplearon un modelo con 56 ratas divididas en 8 grupos. Se emplearían tres pruebas para establecer los cambios motores generados en cada grupo de ratones: una prueba de barra (“Bar test”), una prueba conocida como tarea transversal del haz (“Transversal task test”) y una prueba del cilindro (“Cylinder task”). Para inducir la cetosis en los grupos de los ratones con DC, se empleó un aceite que contenía TCM, administrado de forma oral (23). El número de cuerpos cetónicos en los ratones aumentó considerablemente tras un período de 14 días de DC. Con respecto a los grupos de ratones con EP, aquellos con la DC mejoraron considerablemente los resultados de las pruebas con respecto a los grupos que no consumían esta dieta. Los autores del estudio concluyeron que la sintomatología motora mejora cuando los cuerpos cetónicos actúan sobre las alteraciones producidas en la EP. Relacionan esta mejoría de los síntomas con aspectos como que los cuerpos cetónicos proveen de una fuente de energía eficaz al organismo dañado en la EP, disminuyen el estrés oxidativo, aumentan la actividad mitocondrial y suponen una vía alternativa al uso del complejo I para generar energía (23).

En el año 2018 Joniec-Maciejak et. *al* realizaron un ensayo con ratones lesionados con MPTP, a los cuales se les administró ácido octanoico (AO), un ácido graso que forma parte de la dieta cetogénica de TCM, con el objetivo de identificar los efectos de los cuerpos cetónicos sobre

la neurodegeneración de la EP. Para ello, dividieron grupos de ratones según si se realizaba una sola administración de AO, 1,5h antes de la lesión con MPTP, o múltiples administraciones, una 1,5h antes, después dos inyecciones de MPTP más, una dos días después de la primera inyección, y una última 24h antes de determinar la actividad dopaminérgica. En el grupo de control (salino) también se realizaron dos subgrupos según si se realizaba una administración de AO o repetidas administraciones. Los autores partían de la hipótesis de que un aumento de cuerpos cetónicos en el organismo podía generar un aumento de la actividad mitocondrial. Por ello, investigaron los niveles de expresión de ARNm (ARN mensajero) de marcadores de actividad en las mitocondrias del cuerpo estriado: el PGC-1 (Proliferador de peroxisomas) y de la enzima PEPCK (24). Tras el periodo de estudio de 3 días, la degeneración de neuronas dopaminérgicas se redujo en el cuerpo estriado de los ratones lesionados con MPTP y tratados con AO. Además, se produjo un incremento en los valores de los marcadores PGC-1 y PEPCK. Las administraciones sucesivas de AO redujeron la neurodegeneración dopaminérgica, produciendo la inhibición del proceso neurodegenerativo y recuperando los procesos metabólicos en las mitocondrias del cuerpo estriado (24).

En la revisión bibliográfica realizada para este trabajo se encontró un estudio del año 2020, por Norwitz et. *al*, en el que se realizó un ensayo en humanos. Se estudiaron los efectos que producía una bebida que contenía ésteres y que generaba un aumento de los cuerpos cetónicos en pacientes con EP a la hora de realizar ejercicio físico (25). Para ello se seleccionaron 14 pacientes de 40 a 80 años, pertenecientes a los estadios 1 y 2 de la escala Hoehn y Yahr. De forma aleatoria, los pacientes recibieron una bebida basada en carbohidratos (CHO) y ésteres cetónicos (KE+CHO). Los participantes acudieron al laboratorio en el que se realizó la prueba en dos días distintos. Ingerieron la bebida correspondiente a su grupo: CHO o KE+CHO, asignada de forma aleatoria. Se hicieron análisis de sangre antes y después de ingerir las bebidas para medir los niveles de BHB, glucosa y lactato. El ejercicio comenzó con 4 minutos de calentamiento con el objetivo de llegar a los vatios adecuados para cada paciente. Posteriormente, se realizó una prueba de resistencia en el cual los pacientes debían hacer ciclismo a 80 revoluciones por minuto hasta que no pudiesen continuar. Finalmente, realizaron 1 minuto de ciclismo a máxima potencia. Los resultados obtenidos muestran que los pacientes que ingirieron la bebida que contenía ésteres cetónicos resistieron más tiempo en la prueba de ciclismo a 80 revoluciones por minuto. Esta bebida aumentó los niveles de BHB en sangre a >3 mmol/L. Los autores del estudio relacionan el

aumento de resistencia en el grupo de ésteres cetónicos debido a un aumento en el metabolismo mitocondrial. La inhibición del complejo I característica de la EP se vio compensada por la activación del complejo II gracias a los efectos del BHB, lo cual afectó no solamente al cerebro, sino que se extendió también a zonas periféricas como el músculo esquelético (25).

7. Discusión

La bibliografía existente en los últimos años muestra una mejoría de la sintomatología del Parkinson asociada al consumo de una DC por los pacientes afectados. En todos los estudios analizados se muestra mejoría en el estado de salud de los pacientes con EP, siendo los síntomas no motores el aspecto sobre el que más cambio parece observarse. Principalmente se observa mejoría en los trastornos digestivos como el estreñimiento, las alteraciones del sistema urinario, los trastornos del sueño y la ansiedad (16, 17).

Con respecto al estudio realizado por Phillips *et. al* (2018), se trata del ensayo con mayor tamaño muestral en los últimos años y muestra resultados muy esperanzadores, principalmente relacionados con aspectos no motores medidos a través de la parte I de la escala MDSP-UPDRS. A pesar de ello, sigue siendo todavía una muestra relativamente pequeña (n=47) y sería interesante conseguir más pacientes para la realización de ensayos. Además, un tiempo de estudio más alto probablemente hubiese generado resultados más completos y concluyentes. Los pequeños tamaños muestrales están presentes también en el ensayo realizado por Krikorian *et. al* (2019) y en los estudios realizado por Tidman *et. al* (2022). Además, en el estudio de Krikorian *et. al* (2019) no existe ningún grupo de control, lo cual no permite la comparación de valores y escalas favoreciendo el efecto placebo en el grupo de intervención. Los esperanzadores resultados abren la puerta a la realización de ensayos clínicos con tamaños muestrales superiores con el objetivo de confirmar los efectos neuroprotectores de la DC en la sintomatología motora, no motora y los marcadores de salud de los pacientes con EP.

Respecto al desarrollo de los cambios metabólicos observados en los pacientes de Parkinson, parece que la disfunción del complejo I mitocondrial puede tener gran relevancia (8,9,10). Los ensayos realizados con ratones inyectados con MPTP inhiben el complejo I y así modelan algunos de los síntomas y la neurodegeneración característica de la EP (21). En estudios como el de González *et. al* (2021), se eliminó el gen *Ndufs2* que codifica para una subunidad clave

del complejo I y se generaron ratones que desarrollaron síntomas parkinsonianos y degeneración neuronal. Estos estudios muestran de manera experimental que, a través de un metabolismo mitocondrial dañado y, concretamente, viéndose inhibido o eliminado el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, se desarrolla un proceso neurodegenerativo en el que aparecen los síntomas característicos de la EP.

Al verse dañado el complejo I mitocondrial, se ve dañado el metabolismo de este orgánulo, y se favorece un aumento de ROS. El aumento de ROS produce estrés oxidativo en el organismo, se activa la microglía y se produce neuroinflamación. El ROS altera la formación de ADN y proteínas, genera un daño celular irreversible y produce finalmente la muerte neuronal. Por todo ello, la disfunción del complejo I parece ser uno de los puntos iniciales a través del cual comienza el proceso degenerativo (8).

Puesto que las neuronas dopaminérgicas tienen una muy alta demanda metabólica, las mitocondrias tienen un papel vital para una correcta realización de sus funciones (4). En las primeras etapas de la EP, la degeneración de las neuronas dopaminérgicas es parcial. Por ello, el daño mitocondrial es compensado por las mitocondrias de las neuronas supervivientes (9). En este contexto, diversos estudios indican que la DC podría introducir una mejora de la eficiencia energética, permitiendo que las neuronas dañadas se adapten a esta nueva situación metabólica, utilizando los cuerpos cetónicos como fuente de energía que activa la cadena respiratoria a partir del complejo II (22, 23, 24, 25).

Por tanto, un aumento de los cuerpos cetónicos a través de la dieta, con la consecuente generación del BHB, podría ser útil para restaurar de forma parcial el metabolismo energético, actuando sobre este paso inicial en la degeneración neuronal que es la inhibición o daño del complejo I en la EP. El metabolismo del BHB genera en primera instancia acetoacetato, el cual se transforma en acetoacetyl-CoA, a través de un proceso en el que se genera succinato intermediario (Figura 5). El succinato es el metabolito que puede actuar como sustrato del complejo II de la cadena respiratoria, compensando la deficiencia del complejo I (22,23).

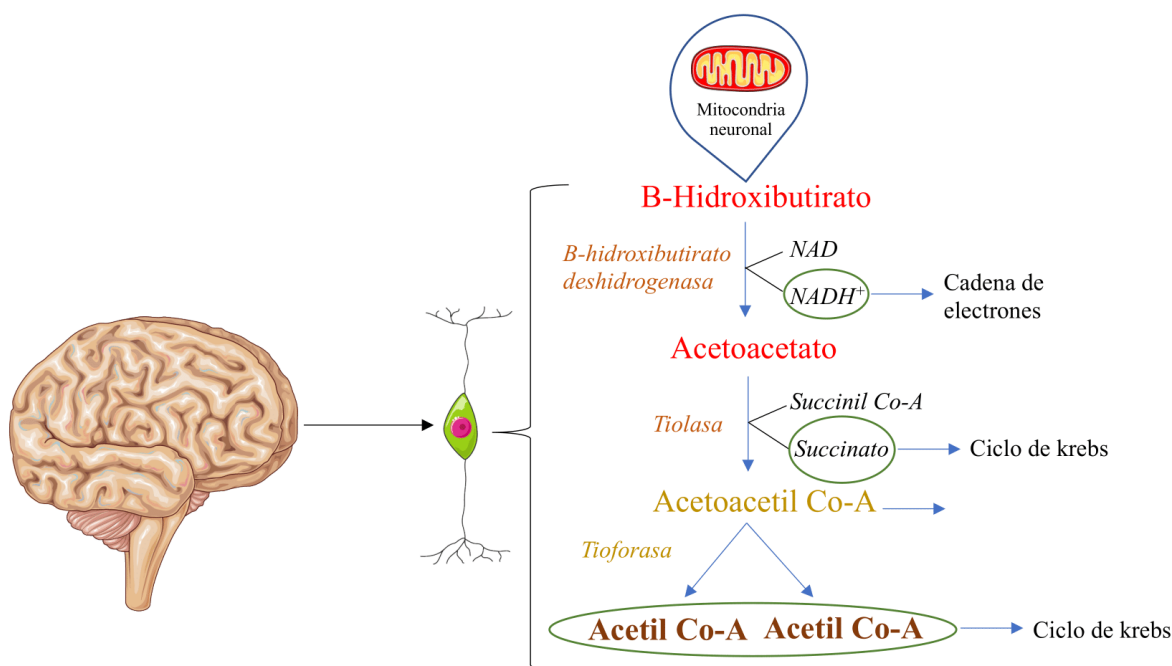


Figura 5. Metabolismo del BHB.

El succinato se oxida a través de la enzima succinato deshidrogenasa o complejo II, que actúa tanto en el ciclo de Krebs como en la fosforilación oxidativa. En la oxidación del succinato se genera $FADH_2$, el cual cede los electrones a esta enzima, comenzando así a partir de este complejo II la cadena de transporte de electrones (Figura 1). Esto permite crear energía y preservar el funcionamiento de las mitocondrias sin precisar el complejo I (Figura 6) (22).

En ensayos como el de Tieu et. al (2003), Shaafi et. al (2016), y Joniec-Maciejak et. al (2018) se muestra de manera experimental con animales, que el BHB ejerce efectos neuroprotectores en los modelos de ratones empleados, mejorando tanto la sintomatología motora generada por las neurotoxinas como el MPTP, como la neurodegeneración producida en las neuronas dopaminérgicas. Esto también se ha observado en ensayos clínicos en pacientes (Norwitz et al. 2020) a los que se les aportó una bebida rica en ésteres cetónicos antes de realizar ejercicio. En comparación con el grupo que consumió una bebida rica en carbohidratos, el grupo de los ésteres cetónicos mejoró la resistencia al ejercicio, siendo la explicación de los autores que el aumento de BHB provoca un aumento del metabolismo mitocondrial, reafirmando así la idea de que los cuerpos cetónicos son beneficiosos para la formación de energía a nivel celular en pacientes con EP.

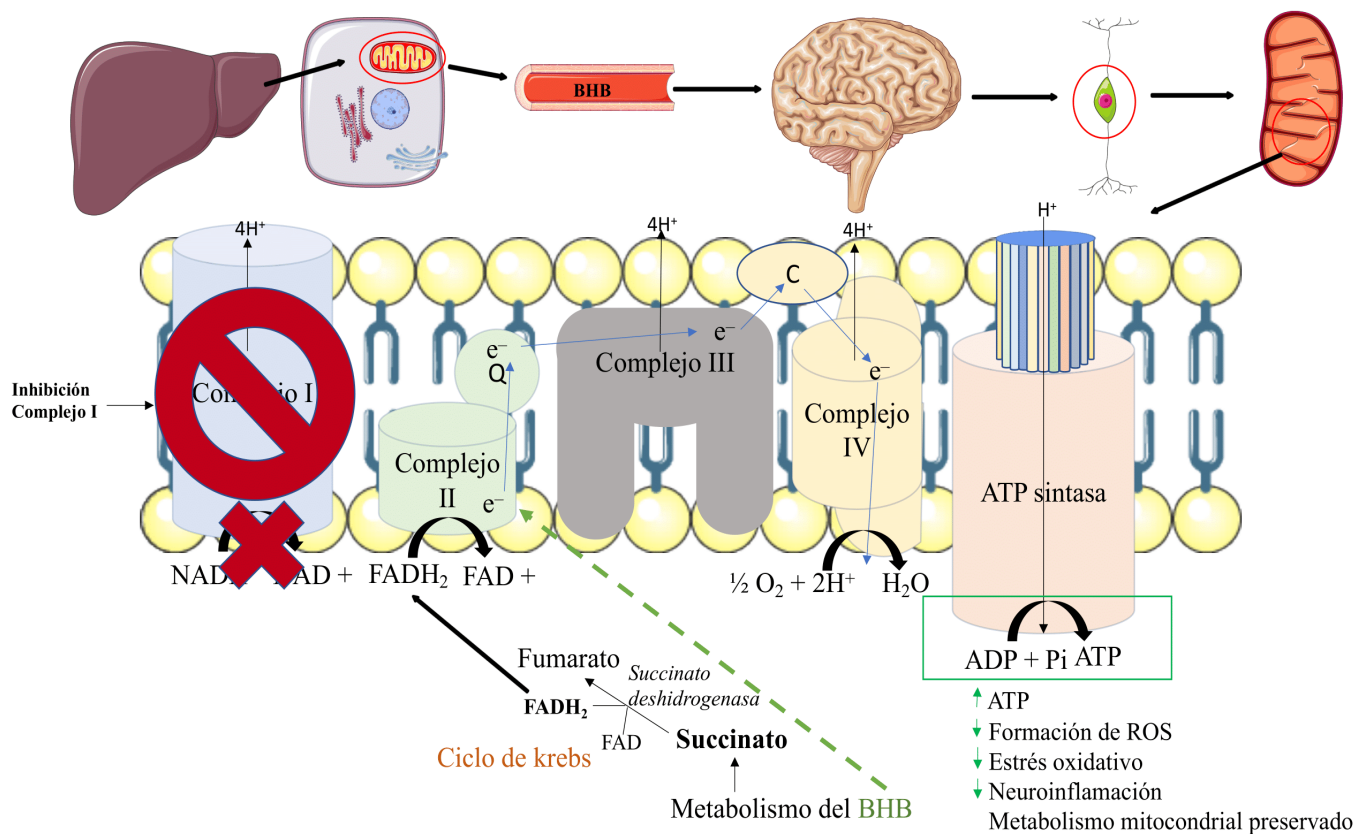


Figura 6. Formación, transporte y acción del BHB sobre el complejo II de la cadena de electrones.

En la figura 6 se resume gráficamente el mecanismo por el cual la DC puede estar ejerciendo un papel neuroprotector sobre las neuronas dopaminérgicas dañadas en EP: a través de uno de los cuerpos cetónicos que genera, el BHB, puede estar restaurando, al menos parcialmente, el metabolismo alterado de la mitocondria.

8. Conclusiones

- La dieta cetogénica muestra resultados muy prometedores como elemento neuroprotector en la EP.
- Tras la ingesta de una DC, los síntomas en los que se observa mayor cambio son los síntomas no motores, concretamente los síntomas digestivos, como el estreñimiento, y los trastornos urinarios.
- También se ha observado mejoría en los síntomas de ansiedad de los pacientes con EP sometidos a DC.
- Los efectos beneficiosos de la DC pueden producirse a través de los cuerpos cetónicos generados por el metabolismo de los ácidos grasos, enriquecidos en la DC. Los cuerpos cetónicos, como el BHB, parecen ejercer un efecto beneficioso en el metabolismo mitocondrial alterado de los pacientes con EP.
- Los estudios realizados en modelos animales de EP administrados con BHB muestran que el succinato derivado del metabolismo de este cuerpo cetónico puede tener un efecto neuroprotector, como sustrato del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial. Consecuentemente, se puede compensar la disfunción del complejo I presente en muchos casos de EP, restaurando parcialmente el metabolismo de las mitocondrias, aumentando la formación de ATP, y disminuyendo el estrés oxidativo y la neuroinflamación.

9. Bibliografía

1. Balestrino R, Schapira A h. v. Parkinson disease. *European Journal of Neurology*. 2020;27(1):27-42.
2. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):501-15.
3. Hoehn and Yahr staging of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures [Internet]. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/23/7/10.2741/4649>
4. Murali Mahadevan H, Hashemiaghdam A, Ashrafi G, Harbauer AB. Mitochondria in Neuronal Health: From Energy Metabolism to Parkinson's Disease. *Advanced Biology*. 2021;5(9):2100663.
5. Compagnoni GM, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. julio de 2020;57(7):2959-80.
6. Holper L, Ben-Shachar D, Mann J. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. *Neuropsychopharmacol*. abril de 2019;44(5):837-49.
7. Dionísio PA, Amaral JD, Rodrigues CMP. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*. 1 de mayo de 2021;67:101263.
8. Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*. 1 de agosto de 2021;21(4):422-33.
9. González-Rodríguez P, Zampese E, Stout KA, Guzman JN, Ilijic E, Yang B, et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. *Nature*. noviembre de 2021;599(7886):650-6.
10. Subrahmanian N, LaVoie MJ. Is there a special relationship between complex I activity and nigral neuronal loss in Parkinson's disease? A critical reappraisal. *Brain Research*. 15 de septiembre de 2021;1767:147434.
11. Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr*. 2021;8:782657.
12. Walczyk T, Wick JY. The Ketogenic Diet: Making a Comeback. *Consult Pharm*. 1 de julio

de 2017;32(7):388-96.

13. Lambrechts D a. JE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand.* febrero de 2017;135(2):231-9.
14. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 23 de febrero de 2021;13(1):51.
15. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-8.
16. García-Ramos R, López Valdés E, Ballesteros L, Jesús S, Mir P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. *Neurologia [Internet].* 2016 [citado el 12 de junio de 2022];31(6):401–13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-informe-fundacion-del-cerebro-sobre-S0213485313001114>
17. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord.* agosto de 2018;33(8):1306-14.
18. Tosin MHS, Stebbins GT, Comella C, Patterson CG, Hall DA, SPARX Study Group. Does MDS-UPDRS Provide Greater Sensitivity to Mild Disease than UPDRS in De Novo Parkinson's Disease? *Mov Disord Clin Pract.* octubre de 2021;8(7):1092-9.
19. Krikorian R, Shidler MD, Summer SS, Sullivan PG, Duker AP, Isaacson RS, et al. Nutritional ketosis for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A controlled pilot trial. *Clin Park Relat Disord.* 2019;1:41-7.
20. Tidman M. Effects of a Ketogenic Diet on Symptoms, Biomarkers, Depression, and Anxiety in Parkinson's Disease: A Case Study. *Cureus.* marzo de 2022;14(3):e23684.
21. Tidman MM, White D, White T. Effects of a low carbohydrate/healthy fat/ketogenic diet on biomarkers of health and symptoms, anxiety and depression in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurodegener Dis Manag.* abril de 2022;12(2):57-66.
22. Tieu K, Perier C, Caspersen C, Teismann P, Wu DC, Yan SD, et al. D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *J Clin Invest.* septiembre de 2003;112(6):892-901.
23. Shaafi S, Najmi S, Aliasgharpour H, Mahmoudi J, Sadigh-Etemad S, Farhoudi M, et al. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: A rat model. *Iran J*

Neurol. 3 de abril de 2016;15(2):63-9.

24. Octanoic acid prevents reduction of striatal dopamine in the MPTP mouse model of Parkinson's disease - PubMed [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107349/>

25. Norwitz NG. A Ketone Ester Drink Enhances Endurance Exercise Performance in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:11.

10. Anexos

Figuras (elaboración propia):

Figura 1. Proceso de respiración celular en las mitocondrias

Figura 2. Estructura química de cuerpos cetónicos

Figura 3. Formación de los cuerpos cetónicos.

Figura 4. Alimentos a consumir en la DC para obtener TCL y TCM

Figura 5. Metabolismo del BHB

Figura 6. Formación, transporte y acción del BHB sobre el complejo II de la cadena de electrones.

Las figuras se generaron empleando ilustraciones provenientes de Servier Medical Art, proporcionado por Servier, con licencia Creative Commons Attribution 3.0 unported.

Anexo 1 (Guía sobre la dieta cetogénica)

<https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fmds.27390&file=mds27390-sup-0003-suppinfo3.pdf>

Anexo 2 (Escala MDS-UPDRS)

https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS_Spanish_FINAL.pdf

Anexo 3 (Escala CEDS-R-20)

<https://cesd-r.com>

Anexo 4 (Perspectiva de futuro)

Dados los resultados prometedores obtenidos, parece necesaria la realización de más ensayos para confirmar el efecto neuroprotector de la DC en la EP. Por ello, a continuación, se propone un plan de actuación para la formación de profesionales de enfermería acerca de aplicación de una dieta cetogénica a enfermos de Parkinson, con el objetivo de que se lleven a cabo intervenciones dietéticas en centros con pacientes con Parkinson y que se puedan recoger más datos sobre los efectos de esta dieta en la evolución de la EP.

El papel de los profesionales de enfermería en los pacientes con EP es muy importante, siendo estos los responsables de los cuidados tan variados y complejos que precisan los pacientes con esta patología. Como se ha comentado en la introducción, la sintomatología del Parkinson es multidimensional, afectando a diversos sistemas, no solamente trastornos motores, sino que se ven afectados otros aspectos como el sistema urinario, sistema el digestivo, la cognición, el sueño o el estado de ánimo, entre otros. Por ello, es necesario formar profesionales de enfermería acerca de esta patología, sus tratamientos y las líneas de investigación que se están realizando en la actualidad. Cualquier innovación que se pueda generar en el tratamiento o cuidado del paciente puede ser más beneficiosa si es bien entendida por el profesional y llevada a cabo en su centro de trabajo. Los enfermeros están constantemente al lado del paciente y son referente indiscutible en patologías neurodegenerativas. Esto permite que puedan observar cualquier cambio en el estado de salud de los pacientes, controlar su adherencia al tratamiento o dieta, responder dudas, ejercer acciones de educación sanitaria y promover cambios en las necesidades que el paciente presente alteradas.

El vital papel de enfermería en el cuidado del paciente con Parkinson genera que sean una diana perfecta para la formación sobre intervenciones sanitarias relacionadas con aspectos alimentarios. Para ello, es necesario formar a los profesionales y dar herramientas necesarias para que ellos ejerzan acciones de educación dietética en sus pacientes y las familias de estos. En esta línea, nace la idea de un de proyecto encaminado hacia la formación de los profesionales encargados del cuidado de pacientes con EP, para mejorar su calidad de vida y sintomatología a través de la dieta cetogénica. Se ha creado un portal web llamado “*CetoParkinson*” (*anexo 3.1*), dirigido a la formación de los profesionales de enfermería con respecto a la dieta cetogénica y el Parkinson. Los pasos que incluiría la realización de este proyecto son:

1. Realización de un cuestionario a profesionales de enfermería que trabajen en centros con pacientes con Parkinson (centros de día, residencias, centros de salud, plantas de neurología, etc.). En este cuestionario se incluyen preguntas encaminadas a recoger datos referentes a dos aspectos: Conocer si los profesionales tienen conocimientos del Parkinson, de la dieta cetogénica, de los efectos que puede tener esta dieta en el paciente con EP y analizar si los profesionales desearían tener un portal con información contrastada para formarse en los temas mencionados, así como tener herramientas para realizar educación

sanitaria en sus pacientes y familias.

Un ejemplo de cuestionario que se entregaría a los profesionales de enfermería sería:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfjQqDGM321tsmo4hEPovw_D82_cPdWutSYVxwDIwM0aJxffA/viewform?vc=0&c=0&w=1&flr=0

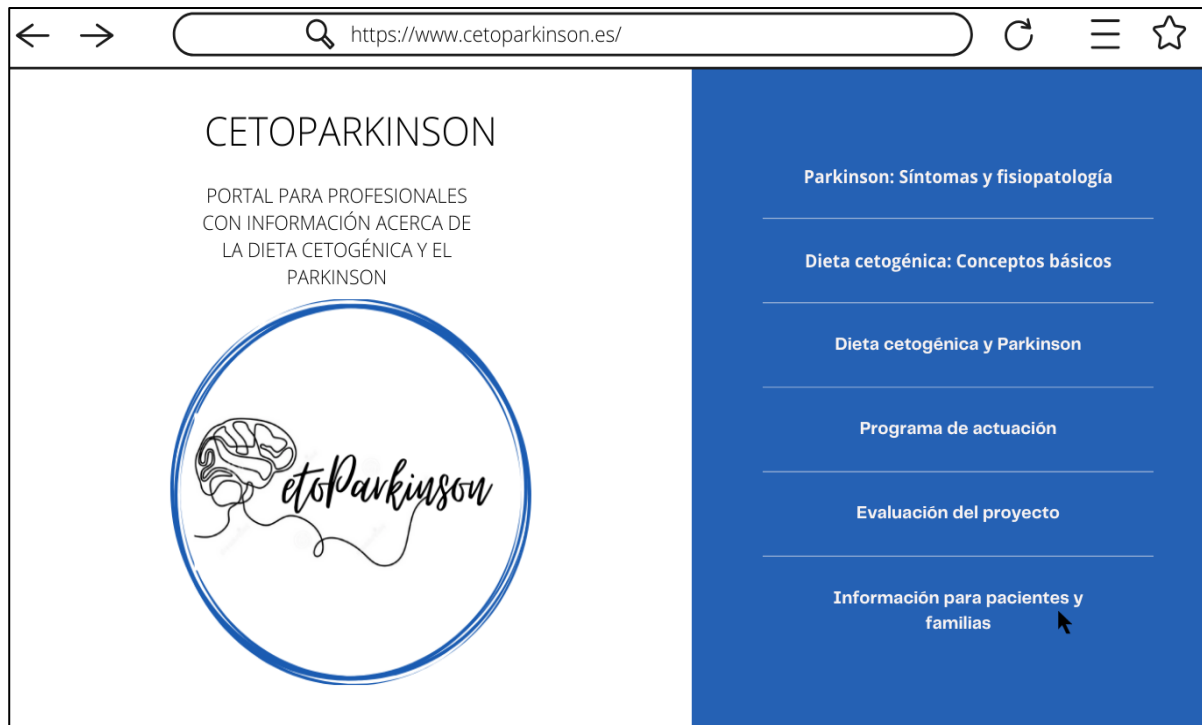
2. Creación del portal web “*CetoParkinson*” (anexo 3.2 y 3.3). Este incluiría seis apartados de formación al profesional. En el primer apartado se incluye información general acerca de la fisiopatología y los síntomas de la EP. Posteriormente, un apartado que incluye información acerca de la dieta cetogénica. Se muestran los tipos de dietas cetogénicas descritos, los alimentos que se deben incluir y cuáles no, aspectos bioquímicos de los cuerpos cetónicos y su metabolismo. En el tercer apartado se aportan referencias de los ensayos y textos más relevantes que muestren la eficacia de la dieta cetogénica con respecto a la EP. El objetivo de estos tres apartados es generar en el profesional un contexto amplio de conocimientos para la posterior realización de programas de intervención dietética de forma correcta.
3. En el cuarto apartado, tras la formación al profesional, se muestra el programa de actuación. En él localizamos todos los pasos a seguir para la realización de la intervención en los pacientes con Parkinson. Incluye la valoración previa, recogiendo datos generales del paciente como la edad, sexo y peso, entre otros. Además, se expone cómo aplicar la escala UPS-MDRS, la escala de ansiedad de Parkinson, la escala de depresión CESDR-R-20 y los parámetros metabólicos más relevantes como BMI, HbA1C, triglicéridos, HDL, LDL, colesterol total, urato y CRP. Tras un período de dieta cetogénica se indica la repetición de estas valoraciones para poder objetivar si se han producido cambios beneficiosos y en qué parámetros.
4. El quinto apartado se emplea para la evaluación del proyecto por parte de los profesionales. Para ello, se propone la realización de cuestionarios pasados unos meses con el portal establecido para conocer dudas de los profesionales y posibles cambios que se puedan realizar para facilitar la formación y las acciones de educación sanitaria y cómo ha influido la creación de esta nueva plataforma sobre el conocimiento de este tema en los profesionales sanitarios.

5. Este portal, además del apartado de formación de los profesionales, incluiría un sexto apartado sobre información que se puede dar a los pacientes y sus familias. Esto incluiría posters, vídeos, recomendaciones de recetas, dudas y respuestas. Además, se crearía una pequeña guía (*anexo 3.4*) de pocas páginas que incluya la información al paciente y familia de forma resumida y muy visual, mostrando los efectos beneficiosos que puede tener la dieta, los alimentos que puede consumir y ejemplos de recetas a realizar. Esto permitiría a familias de pacientes con Parkinson tener cierta formación sobre la dieta, ya que por ejemplo los pacientes con EP que acuden solamente al centro de día viven en su propia casa y deben llevar a cabo un control de su alimentación en casa con sus familias.

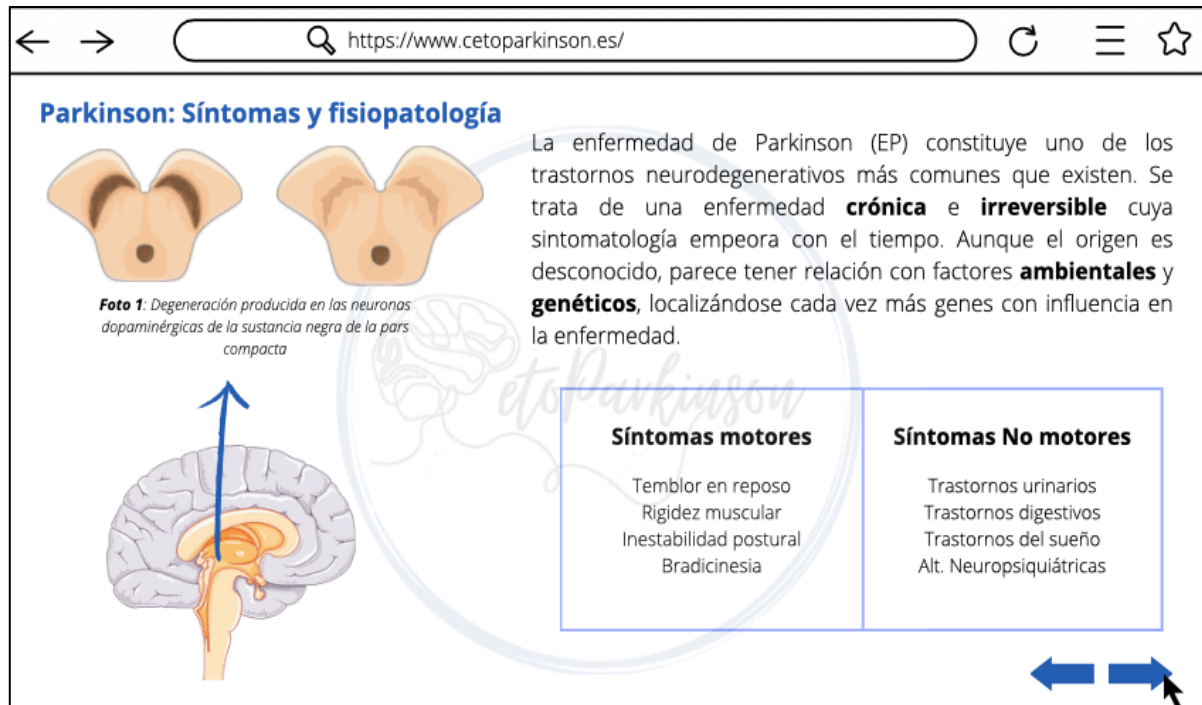
Anexo 4.1 (Logotipo del proyecto “CetoParkinson”)



Anexo 4.2 (Portada de la web del proyecto “Cetoparkinson”)



Anexo 4.3 (Visualización de contenidos en la web)



Anexo 4.4 (Guía realizada para los familiares y pacientes con EP)

