



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Intervenciones dietéticas para la esclerosis múltiple

Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C, McDowell N, Brait L, Lupo D, Filippini G

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Número 4

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>



Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.

Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	4
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	4
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	5
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	5
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	6
CALIDAD METODOLÓGICA.....	8
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	9
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	10
AGRADECIMIENTOS.....	10
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	10
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	10
REFERENCIAS.....	10
TABLAS.....	15
Characteristics of included studies.....	15
Characteristics of excluded studies.....	19
Characteristics of ongoing studies.....	20
Table 01 Search startegy for MEDLINE (PUBMED).....	21
CARÁTULA.....	23
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	24
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	25
01 AGPI: ácido linoleico untable (11 a 23 g/día) comparado con ácido oleico.....	25
01 Pacientes con evolución a los 24 meses.....	25
02 Pacientes con EM con RR con 1 a 2 recurrencias a los 24 meses.....	25
03 Pacientes con EM con RR con 3 o más recurrencias a los 24 meses.....	26
04 Tasa de recurrencia a los 24 meses en los pacientes con EM con RR.....	26
05 Gravedad de la recurrencia en los pacientes con EM con RR.....	26
02 AGPI: cápsulas con ácido linoleico (2,9 a 3,4 g/día) comparado con ácido oleico.....	27
01 Pacientes con evolución a los 24 meses.....	27
02 Pacientes con EM con RR con 1 o más recurrencias a los 24 meses.....	27
03 Tasa de recurrencia a los 24 meses en los pacientes con EM con RR.....	27
03 AGPI: cápsulas de aceite de pescado con ácido eicosapentaenoico + ácido docosahexaenoico comparado con ácido oleico para la EM con RR.....	28
01 Pacientes con evolución.....	28
03 Pacientes con 1 o más recurrencias a los 12 meses.....	28

Intervenciones dietéticas para la esclerosis múltiple

Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C, McDowell N, Brait L, Lupo D, Filippini G

Esta revisión debería citarse como:

Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C, McDowell N, Brait L, Lupo D, Filippini G. Intervenciones dietéticas para la esclerosis múltiple (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 26 de octubre de 2006

Fecha de la modificación significativa más reciente: 21 de octubre de 2006

RESUMEN

Antecedentes

Los datos clínicos y experimentales sugieren que ciertos regímenes dietéticos, en particular los que incluyen los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y vitaminas quizá mejoren los resultados en las personas con esclerosis múltiple (EM). Las dietas y los suplementos dietéticos se utilizan mucho en las personas con EM con la creencia de que quizá mejoren los resultados de la enfermedad.

Objetivos

Se realizó una revisión Cochrane de todos los ensayos aleatorios sobre regímenes dietéticos para la EM con el objetivo de responder las preguntas de los consumidores de EM con respecto a la eficacia y seguridad de estas intervenciones.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de EM (Cochrane MS Group trial register) (febrero de 2006), en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), The Cochrane Library, número 1, 2006, MEDLINE (PubMed) (desde 1966 hasta marzo de 2006), y EMBASE (desde 1974 hasta marzo de 2006) y en las bibliografías de los documentos hallados.

Criterios de selección

Fueron elegibles todos los ensayos controlados aleatorios que compararon una intervención dietética específica, plan dietético o suplementación dietética, con ninguna modificación dietética o placebo.

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores de forma independiente, seleccionaron artículos, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. La calidad de los ensayos fue deficiente, en particular en cuanto a las descripciones de la asignación al azar, el cegamiento y el informe de los eventos adversos. Algunos estudios presentaron un gran número de abandonos; los abandonos nunca se incluyeron en los análisis.

Resultados principales

Los AGPI no tuvieron un efecto significativo sobre la evolución de la enfermedad, medida como un empeoramiento en la Disability Status Scale (Escala de Estado de Discapacidad). Los ácidos grasos omega-6 (11 a 23 g/día de ácido linoleico) no produjeron ningún beneficio en 75 pacientes con EM con recurrencia-remisión (RR) (evolución a dos años: riesgo relativo (RR) = 0,78; IC del 95%: 0,45 a 1,36) o en 69 pacientes con EM con evolución crónica (EC) (RR = 1,67; IC del 95%: 0,75 a 3,72). El ácido linoleico (2,9 a 3,4 g/día) no produjo ningún beneficio en la esclerosis múltiple de evolución crónica (EMEC) (evolución a dos años: RR = 0,78; IC del 95%: 0,43 a 1,42). Las disminuciones leves en la tasa de recurrencia y gravedad de la recurrencia se asociaron con los ácidos grasos omega-6 en algunos estudios pequeños, sin embargo, estos hallazgos están limitados por la validez de las variables.

Los ácidos grasos omega-3 no produjeron ningún beneficio sobre la evolución a los 12 meses en 14 pacientes con esclerosis múltiple con recurrencia-remisión (EMRR) o a los 24 meses en 292 pacientes con EMRR (RR = 0,15; IC del 95%: 0,01 a 3,11; $p = 0,22$ a los 12 meses y $0,82$; IC del 95%: 0,65 a 1,03; $p = 0,08$; a los 24 meses).

La baja frecuencia de eventos adversos informados no sugiere la existencia de una toxicidad significativa asociada con la administración de los AGPI.

No se analizó ningún estudio sobre la suplementación con vitaminas y dietas sin alérgenos dado que ninguno cumplió con los criterios de elegibilidad.

Conclusiones de los autores

Los AGPI parecen no tener ningún efecto importante sobre la medida de resultado clínica principal en la EM (evolución de la enfermedad), y no afectan de manera significativa el riesgo de recurrencias clínicas en más de dos años. Sin embargo, los datos disponibles no son suficientes para evaluar todo beneficio potencial o daño del suplemento con AGPI. Existe una falta de pruebas sobre los posibles beneficios y riesgos del suplemento con vitaminas y los suplementos antioxidantes en la EM. Se necesita más investigación para evaluar la efectividad de las intervenciones dietéticas en la EM.



RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Dado que los tratamientos convencionales disponibles sólo son parcialmente efectivos y pueden producir efectos secundarios, la mayoría de los pacientes con EM utilizan tratamientos recomendados por la medicina complementaria y alternativa - en general dietas y suplementos dietéticos. De hecho, con la búsqueda en Internet mediante los términos "multiple sclerosis" y "diet" se obtienen más de seis millones de referencias, lo que indica que estos tratamientos son ampliamente utilizados y de los que se confía en la comunidad de consumidores de EM. Las intervenciones dietéticas más comunes son la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, dietas sin alérgenos (gluten y leche), las vitaminas y los micronutrientes y los antioxidantes como el selenio, los extractos de *Gingko biloba*, la coenzima Q10.

Los autores de esta revisión intentaron evaluar si los cambios en los hábitos dietéticos podrían influir de forma favorable en el pronóstico de las personas con EM.

Aunque se publicó una gran cantidad de datos en esta área, sólo seis estudios sobre ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), que estudiaron a un total de 699 pacientes, cumplieron con los criterios mínimos de inclusión en cuanto a la calidad metodológica. No se halló ningún estudio sobre las vitaminas y los suplementos antioxidantes que cumpliera con los criterios. No se halló ningún documento sobre cualquier otra intervención dietética propuesta para la EM, luego de efectuar búsquedas exhaustivas en las bases de datos científicas.

Los datos disponibles no son suficientes para evaluar todo beneficio potencial o daño que quizá produzca el suplemento con AGPI. Este hecho es desafortunado dado que de 50 a 75% de las personas con EM utilizan tales dietas y suplementos dietéticos.



ANTECEDENTES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central. La EM es la causa más importante no traumática de discapacidad neurológica en los adultos jóvenes, en especial en las mujeres, que habitualmente se presenta entre los 20 y 40 años de edad. Aunque la etiología y patogenia de la EM son poco comprendidas, se acepta ampliamente que la enfermedad tiene una base inmune y ocurre en los individuos genéticamente susceptibles. A pesar de los adelantos limitados en los tratamientos, todavía no existe una cura. El tratamiento en gran parte se dirige a aliviar los síntomas, que surgen de forma variable durante el curso de la enfermedad. Dado que los tratamientos convencionales disponibles sólo son parcialmente efectivos y pueden producir efectos secundarios, las personas con EM utilizan ampliamente los tratamientos propuestos por la medicina complementaria y alternativa (MCA). Los estudios en varios países, como los Estados Unidos, Canadá, los Países

Bajos, Alemania y Australia, demostraron que cerca de la mitad a tres cuartos de las personas con EM utiliza alguna forma de MCA conjuntamente con la medicina convencional (Bowling 2003; www.MS-CAM.org; Schwartz 1999). Los tratamientos de la MCA comúnmente utilizados por las personas con EM son dietas y suplementos dietéticos especiales. Muchas personas con EM consideran que las dietas especiales son vitales para mejorar su estado de salud (Shinto 2004) y las utilizan en particular cuando desean mejorar su sentido de control sobre su enfermedad (Schwarz 2005; Ebers 1998).

Con la búsqueda en Internet mediante los términos de búsqueda "multiple sclerosis", y "diet" se obtienen aproximadamente seis millones de referencias, lo que indica claramente el uso difundido de muchos regímenes dietéticos y se recomiendan firmemente para pacientes con EM. Con el transcurso de los años, se propusieron varias dietas para la EM como efectivas, como la Dieta Swank y la Dieta Kousmine (dietas altas en grasas poliinsaturadas y bajas en grasas animales). Se propusieron las dietas sin alérgenos, sin gluten, sin sacarosa y tabaco, los

alimentos al natural, la dieta con restricción de pectina y fructosa, la dieta Cambridge y otras dietas líquidas y la dieta Hebener. El suplemento con aceite de prímula, aceites de pescado, vitaminas, minerales, cerebrósidos, aloe vera, y "enzimas", así como el tratamiento "megascórbico" son también muy comunes.

Varios estudios epidemiológicos consideraron diversos factores nutricionales con relación a la EM, según lo resumió Lauer (Lauer 1997) y las intervenciones dietéticas parecen presentar el potencial de influir de forma favorable en el pronóstico de la EM.

Suplemento con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)

Varios estudios ecológicos demostraron que el riesgo de EM es elevado en los países con un alto consumo de grasas saturadas y es bajo en los países con un gran consumo de grasas poliinsaturadas (Swank 1950; Swank 1952; Agranoff 1974; Alter 1974; Butcher 1976; Nanji 1986; Lauer 1991; Malosse 1992; Lauer 1994; Lauer 1995; Esparza 1995). Nueve de 19 (47%) estudios de casos y controles que investigaron el consumo de alimentos en diferentes períodos antes del inicio de la EM hallaron un mayor riesgo asociado con el consumo de grasa animal o productos de origen animal, y un efecto protector de las grasas vegetales (Murrell 1990; Sepcic 1993; Tola 1994; Wender 1994; Lauer 1994 bis; Gronning (no publicado, informado por Lauer 1997); Gusev 1996; Ghadirian 1998; Zorzon 2003). Las grasas vegetales son ricas en AGPI que incluyen los ácidos grasos omega-3 y omega-6. Los ácidos grasos omega-6 incluyen compuestos como el ácido linoleico y el ácido gama linoléico. Los ejemplos de los ácidos grasos omega-3 incluyen el ácido eicosapentaenoico (AEP), el ácido docosahexaenoico (ADH) y el ácido alfa linoléico (AAL). Se propusieron varios mecanismos fisiopatológicos como una base racional para el uso terapéutico de los AGPI para la EM como las acciones inmunorreguladoras y antiinflamatorias, los efectos sobre la microcirculación y agregación de eritrocitos, la acción antioxidante, y también los efectos relacionados con su función como componentes de la membrana mielínica (Schwarz 2005; Das 2003; Swank 2003; Bates 1989 bis)).

Suplementos con VITAMINA D

Los estudios epidemiológicos hallaron que la prevalencia de la EM aumenta desde el ecuador hasta los polos y algunos autores sugirieron que la vitamina D puede asociarse con este gradiente geográfico (Brown 2006; Kidd 2001)).

La vitamina D se obtiene a partir de la dieta y por la síntesis mediada por la luz solar en la piel. La vitamina D debe convertirse en calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3) para la actividad metabólica.

El déficit de vitamina D presenta más probabilidades de ocurrir en las personas cuya dieta es relativamente baja en esta vitamina, que pasan la mayoría de su tiempo adentro, o cuya vestimenta deja poca piel expuesta, en particular en los climas con poca luz solar. Las grasas de pescado son fuentes dietéticas importantes de vitamina D; las áreas costales de Noruega tienen una incidencia inferior de EM que el resto de Escandinavia,

probablemente por una mayor cantidad de vitamina D proveniente de los pescados en la dieta de los residentes de la costa (Hayes 2000; Swank 1952)).

La actividad de la enfermedad es estacional, con una mayor frecuencia de exacerbaciones en la primavera, con relación a la poca exposición a la luz solar durante el invierno anterior y a los niveles séricos bajos de 25-hidroxitamina D (Auer 2000; Hayes 2000)).

Un fundamento para el uso terapéutico de la vitamina D en la EM también proviene de los estudios con animales en los que la forma activa de la vitamina D fue efectiva en la prevención de la encefalomiélitis autoinmune experimental (Cantorna 1996, Spach 2004)).

Suplementos con vitamina B12

La vitamina B12 desempeña una función clave en la formación de la mielina y es esencial para el mantenimiento de las células nerviosas; también tiene un efecto inmunorregulador. Por lo tanto, el déficit de vitamina B12 puede producir una alteración de la mielina y se asocia con la reducción de las actividades inmunorreguladoras y neurotróficas.

Se sugirió la existencia de relaciones entre la EM y la vitamina B12, pero no se confirmó (Miller 2005). Se informaron niveles bajos o reducidos de vitamina B12 en los pacientes con EM (Crellin 1990; Reynolds 1992)).

Otras vitaminas y acción antioxidante

Los radicales libres y el estrés oxidativo cumplen un papel en los procesos inflamatorios y en consecuencia pueden participar en la patogenia de la EM. Algunos marcadores de daño oxidativo, que pueden contribuir a la lesión axonal y de la mielina, se presentan en aumento en los pacientes con EM. En las personas con EM y modelos animales de EM, los productos como el peroxinitrito y superóxido (especies de oxígeno reactivo, EOR) son formas sumamente tóxicas para las neuronas (Koch 2006; Ferretti 2005; Gilgun-Sherki 2004). Los antioxidantes, como las vitaminas A, C y E, pueden disminuir la lesión celular inducida por los radicales libres y este beneficio es el fundamento para su utilización en la EM. Otros suplementos dietéticos con actividad antioxidante utilizados en la EM incluyen el ácido alfa lipoico, el selenio, los preparados de *Ginkgo biloba*, la coenzima Q10 (CoQ10), y los preparados de antocianina, como el extracto de semilla de uva y el extracto de corteza de pino.

Dieta sin alérgenos

Las dietas altas en gluten y leche son en general más comunes en las áreas caracterizadas por la prevalencia elevada de EM (Shatin 1964; Butcher 1976). Desde los años treinta, se formularon hipótesis sobre una asociación entre la EM y las alergias alimentarias. El curso clínico de la EM, caracterizado por exacerbaciones y remisiones, es similar al curso clínico de muchas enfermedades alérgicas (Ehrentheil 1952). Se centró especial atención en la hipótesis de que la sensibilidad críptica al gluten puede desempeñar una función en las manifestaciones neurológicas de la EM (Ghezzi 2001)).

Algunos estudios indican el compromiso intestinal en los pacientes con EM. Por ejemplo, se hallaron anomalías histológicas en cinco de 12 pacientes sin síntomas gastrointestinales a los que se les practicó una biopsia intestinal (Lange 1976). Además, las pruebas de malabsorción en 52 pacientes con EM hallaron una malabsorción en 40% de ellos, una absorción anormal de d-xilosa en 27% y mucosa yeyunal anormal en 13% (Gupta 1977)).

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones dietéticas (modificaciones a la dieta usual) en las personas con EM; tales intervenciones se realizan con la expectativa de modificar el curso y pronóstico de la EM o al menos mejorar el estado de salud.

Se abordan las siguientes preguntas de investigación primarias:

1. ¿Pueden ser los cambios en los hábitos dietéticos una intervención efectiva para los pacientes con EM?
2. ¿Se conocen y midieron los efectos secundarios potenciales de estas intervenciones?
3. ¿Se conocen las interacciones potenciales entre las intervenciones dietéticas y otros tratamientos curativos o sintomáticos y se han estudiado?

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos clínicos controlados (ECC) para evaluación adicional. El protocolo especificó que si no se identificaban ECA o ECC, se considerarían para la inclusión en esta revisión los datos de los estudios observacionales (p.ej. estudios de cohorte, estudios de casos y controles y estudios transversales). Se excluyeron los estudios con controles históricos, los estudios ecológicos y las evaluaciones tipo antes y después no controladas (estudios que utilizan los datos obtenidos antes del tratamiento como comparación para el efecto del tratamiento sin asignación al azar de los pacientes) dado que no proporcionan datos fiables para determinar las asociaciones.

Tipos de participantes

Pacientes con EM definido de forma clínica según los criterios Schumacher (Schumacher 1965), Poser (Poser 1983) o McDonald (McDonald 2001), independientemente de la edad, el sexo, el grado de discapacidad, la duración y el curso de la enfermedad. Se incluyeron la EM con recurrencia-remisión (RR) y la EM con evolución crónica (EC).

Tipos de intervención

Asesoramiento o instrucciones acerca de una intervención específica sobre la dieta usual (p.ej. exclusión de un tipo particular de alimento), o un plan dietético o suplemento

dietético, independientemente de la duración de la intervención, en comparación con ninguna modificación dietética o placebo. Cuando un estudio informó intervenciones dietéticas que incluyeron componentes múltiples (p.ej. AGPI y vitamina E) y se dispuso de los resultados para cada componente, el estudio se incluyó, de otro modo el estudio se excluyó.

Tipos de medidas de resultado

Medidas de resultado primarias en los grupos de comparación a los 12 meses, 24 meses y al final del período de seguimiento programado en los estudios primarios:

1. Pacientes con evolución. La evolución de la discapacidad se definió como un empeoramiento persistente de al menos un punto en la Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Escala de Estado de Discapacidad Expandida de Kurtzke) (Kurtzke 1983), documentado por el médico debido a una recurrencia y confirmado mediante la evaluación de seguimiento a los seis meses. Sin embargo, se aceptaron otras definiciones de evolución de la discapacidad proporcionadas en el documento original, como un aumento de al menos un punto en la puntuación de ingreso (cuando la puntuación inicial fue < 5,5) y de al menos la mitad de un punto (cuando la puntuación inicial fue = 5,5) en la EDSS. La EDSS es la evaluación más utilizada en los estudios clínicos sobre la EM. Se basa en los resultados de un examen neurológico y la habilidad del paciente para caminar. Las puntuaciones varían de 0 (ninguna anomalía neurológica) a 10 (muerte por EM). Se aceptaron otros instrumentos de medición para la discapacidad siempre y cuando pudieran estandarizarse a la EDSS.

2. Pacientes que presentaron al menos una exacerbación durante el tratamiento y los períodos de seguimiento. La exacerbación se definió como la aparición de nuevos síntomas/signos o el empeoramiento de los síntomas/signos anteriores con una duración de más de 24 horas sin fiebre, infección o interrupción del tratamiento con esteroides concomitante y confirmado por el médico.

Medidas de resultado informadas por los pacientes (RIP):

3. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada mediante instrumentos validados (p.ej. SF-36, MSQOL-54). SF-36 es una encuesta de salud multifuncional de formulario corto con 36 preguntas que examina ocho dominios y proporciona una medida general de salud. Es una medida genérica, en contraposición con el MSQOL-54 (Cuestionario de Calidad de Vida de la Esclerosis Múltiple) que aborda la EM de forma específica (Vickrey 1995))

4. Funciones cognitivas (memoria, concentración) evaluadas mediante instrumentos validados (p.ej. la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, [BRBNT] (Batería Repetitiva Breve de Pruebas Neuropsicológicas). La BRBNT consta de cinco pruebas, como medidas de atención y concentración sostenida, aprendizaje verbal y memoria diferida, el aprendizaje visuoespacial y memoria diferida, y la memoria semántica (Rao 1991)).

5. Síntomas físicos (es decir, fatiga, espasticidad, espasmos, dolor, funcionamiento de la vejiga, síntomas intestinales) o psicológicos (depresión, bienestar psicológico, estrés)

informados por los pacientes mediante el uso de cuestionarios o escalas validadas (p.ej. la Modified Fatigue Impact Scale [MFIS] (Escala Modificada del Impacto de la Fatiga); el Mental Health Inventory [MHI] (Inventario de Salud Mental). La MFIS se diseñó para evaluar la percepción del impacto de la fatiga sobre las actividades de la vida diaria en las personas con EM, en la que las puntuaciones altas indican un aumento en la percepción de la fatiga (Fischer 1999). El MHI es una medida de funcionalidad emocional general que cubre una variedad de emociones negativas y positivas. Las puntuaciones altas indican una mejor salud mental (Vickrey 1997).

Medidas de resultado de seguridad:

6. Pacientes que experimentaron eventos adversos. Los eventos adversos se categorizaron como leves, moderados o graves según los criterios aceptados de forma internacional (www.WHO-UMC.org)).

7. Pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos.

Medidas de resultado secundarias:

8. Cambio en la puntuación de discapacidad (DSS o EDSS) desde el inicio hasta el final del período de seguimiento.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda utilizada se extrajo de la estrategia de búsqueda desarrollada por el Grupo de Esclerosis Múltiple (Multiple Sclerosis Group).

Se identificaron ensayos relevantes mediante búsquedas en las siguientes fuentes:

1. Se hicieron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (Cochrane Multiple Sclerosis Group) (hasta febrero 2006)
2. Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (The Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL) (Número 1, 2006)
3. MEDLINE (1966 - marzo 2006)
4. EMBASE (1974 - marzo 2006)
5. Listas de referencias de los documentos sobre dietas y EM. (ver Tabla 01 para detalles adicionales sobre la estrategia de búsqueda utilizada).

La estrategia de búsqueda se formuló en PubMed y la adaptó un bibliotecario médico experimentado para hacerla aplicable a las otras bases de datos. Se aceptaron los documentos en otros idiomas cuando cumplieron con los criterios especificados con anterioridad.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de estudios

Cuatro revisores (MF, SS, LB, NMD) decidieron separadamente qué artículos recuperar. Se fotocopió todo documento cuyo título o resumen indicara su posible pertinencia. Además, se obtuvieron las fotocopias de los documentos identificados en

las listas de referencias relacionados con dietas para la EM. Dos revisores capacitados (MF y SS) verificaron que los artículos seleccionados cumplieran con los criterios de inclusión. Los dos revisores no se cegaron a los nombres de los autores, sus instituciones, la revista o el editor de la revista. Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión entre los dos revisores. Todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se resumieron en la tabla "Características de los estudios incluidos".

Extracción de los datos

Dos revisores (MF, SS) (extrajeron de forma independiente los datos de los estudios que cumplían los criterios de inclusión descritos anteriormente. Los datos se extrajeron mediante la utilización de formularios de extracción de datos estándar. La información extraída incluyó: (1) diseño del estudio; (2) características de los participantes del estudio (diagnóstico, curso de la enfermedad, edad, sexo, criterios específicos de inclusión y exclusión, contexto clínico, características clínicas iniciales); (3) número y distribución de los pacientes que abandonaron o se retiraron; (4) una descripción detallada de la intervención dietética (tipo, componentes, frecuencia, dosis y duración); (5) la comparación (tratamiento dietético alternativo, placebo, ningún tratamiento dietético); (6) instrumentos para la medición de las medidas de resultado clínicas, medidas de resultado clínicas y puntuaciones (discapacidad o exacerbación) en los momentos de seguimiento especificados; (7) tipo de instrumentos para los RIP y resultados en los momentos de seguimiento especificados; (8) tipo y gravedad de los eventos adversos, y número de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a los eventos adversos. Cuando no existieron datos, se estableció contacto con los autores del estudio primario para obtener información adicional. Los datos extraídos se evaluaron para establecer el grado de acuerdo entre los revisores y toda discrepancia se resolvió mediante discusión. Los detalles salientes del diseño, los participantes, las intervenciones y las medidas de resultado de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se presentan en la tabla "Características de los Estudios Incluidos".

Evaluación de la calidad metodológica

Los ECA y ECC se evaluaron en base a los siguientes criterios: asignación al azar, ocultación de la asignación, cegamiento, formas de manejo de los abandonos y retiros (análisis del tipo intención de tratar [intention-to-treat analysis] o de otro modo). La información se extrajo mediante el uso de un formulario desarrollado por el Grupo Cochrane de Revisión de Esclerosis Múltiple (Multiple Sclerosis Cochrane Review Group). La asignación al azar adecuada se realizó mediante una llamada telefónica a un centro de asignación al azar, o mediante el uso de listas de números aleatorios generados por un sistema informático o tablas de números aleatorios. Además, se incluyeron los ensayos cuasialeatorios sin una ocultación de la asignación adecuada (p.ej. alternancia de pacientes, lista aleatoria abierta, fecha de nacimiento, día de la semana o número de ingreso al hospital). La ocultación de la asignación

se calificó como sigue: A = adecuada, B = incierta, C = inadecuada, D = no utilizada (escala usada en el programa RevMan [RevMan 4.2]). Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Cuando existieron diferencias significativas entre el tratamiento y el control, se evaluó el efecto del cegamiento mediante un análisis de sensibilidad. En la tabla "Estudios Incluidos" se presenta un resumen de las características de la calidad del ensayo, junto con otras características de los ensayos incluidos.

La calidad metodológica de los estudios observacionales se evaluó según los criterios de Siegfried y cols. ((Siegfried 2003) que incluyeron la evaluación de la validez externa, el sesgo de realización, el sesgo de detección, el sesgo de deserción, el sesgo de selección y el control de los factores de confusión.

Análisis Estadístico

Los estudios se asignados a una de las siguientes categorías en base al fundamento de la intervención según se indicó en la sección de introducción del documento: AGPI; Vitamina D; otras Vitaminas; Dietas sin alérgenos. Los análisis posteriores se realizaron para cada categoría de intervención. Cuando un estudio informó una intervención dietética que suministró componentes múltiples y se dispuso de los resultados para cada componente, el estudio se incluyó, de otro modo el estudio se excluyó.

El análisis se realizó por separado para cada categoría de intervención. Para los datos dicotómicos, se resumieron los resultados de los estudios como riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Los datos continuos se analizaron mediante la utilización de las diferencias de medias ponderadas (DMP) determinadas (para tener en cuenta las diferencias del grupo antes del experimento), a partir de la diferencia entre los cambios anteriores y posteriores a la intervención en los grupos de tratamiento y control. Para cada resultado (que debieron medirse con la misma medida de resultado), el análisis se limitó a los ensayos que incluyeron a pacientes con un curso de la enfermedad similar (EM con RR [recurrencia-remisión], EM con EC [evolución crónica]). Cuando un estudio informó dosificaciones diferentes para una intervención, se consideró la dosis más alta en el análisis.

La heterogeneidad, como una medida de diferencias entre los estudios, se evaluó mediante la prueba I^2 para la heterogeneidad. Cuando se halló heterogeneidad y se la consideró relevante, no se calculó la estimación agrupada del efecto del tratamiento. Cuando se halló heterogeneidad, pero no se consideró una fuente grave de sesgo, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Cuando no se halló heterogeneidad, se utilizó un modelo de efectos fijos.

Para explicar la heterogeneidad entre los resultados de los estudios, se definió un conjunto de hipótesis a priori con respecto a las posibles fuentes de heterogeneidad con relación a los resultados. Estas hipótesis fueron de tres tipos principales: (1) Población de estudio: el efecto del tratamiento puede variar según la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con una enfermedad grave y con una discapacidad considerable pueden estar demasiado deteriorados físicamente para participar de

forma significativa en una intervención dietética y obtener beneficios. Alternativamente, los pacientes con una enfermedad leve y una limitación mínima, quizás no se beneficien con la intervención debido a que no perciben la necesidad y, por consiguiente, carecen de motivación.

(2) Intervención: se desconoce la contribución de la intervención dietética en cuanto a la mejoría del paciente y a la calidad de vida relacionada con la salud. Se formuló la hipótesis de que las distintas dosis y duraciones de la intervención dietética pueden producir diferentes efectos sobre la discapacidad y calidad de vida.

Se formuló la hipótesis de que las distintas complejidades de las intervenciones dietéticas (p.ej. suplemento oral con cápsulas de aceite de pescado, o exclusión de grasas saturadas de la dieta diaria) y los diferentes niveles de monitorización del cumplimiento (recuento de cápsulas residuales en las visitas de seguimiento, o programas dietéticos supervisados) pueden producir efectos diferenciales sobre las medidas de resultado clínicas o informadas por los pacientes.

(3) Calidad metodológica: Se propuso la hipótesis de que la calidad metodológica de los ensayos puede influir en sus resultados, en particular: la ocultación de la asignación y si se cegó a los evaluadores de resultado a la intervención y duración del seguimiento.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver tabla "Características de los estudios incluidos". De las 923 referencias identificadas mediante la búsqueda hasta marzo de 2006, se seleccionaron de forma provisoria 37 resúmenes para leer los artículos completos. Surgieron desacuerdos iniciales en dos trabajos pero se resolvieron mediante discusión. Se excluyeron posteriormente 31 documentos adicionales (por razones descritas a continuación). Los seis estudios restantes contribuyeron a esta revisión y todos se relacionaron con las dietas con AGPI.

Suplementos con AGPI

De los 21 estudios sobre el suplemento con AGPI, se excluyeron 15 en base a los siguientes criterios: dos ECA sólo informaron los resultados de laboratorio evaluados (Paty 1975; Yadav 2005). Siete estudios fueron estudios no controlados tipo antes y después en los que los datos de pretratamiento se utilizaron como comparación y la asignación de los pacientes no fue al azar, como se requiere en un diseño cruzado (cross-over) (Shenton 1975; Meyer-Rienecker 1976; Horrobin 1979; Rosnowska 1980; Cendrowski 1986; Fitzgerald 1987; Nordvik 2000). Un estudio fue abierto con controles saludables y sólo resultados bioquímicos (Gallai 1995). Uno fue un reanálisis de tres ECA (Dworkin 1984). Uno fue un estudio de casos y controles retrospectivo (Odinak 2002). Uno fue un estudio de cohorte (Zhang 2000). El último estudio fue una serie de casos (Schwarz 1970)). (Ver tabla "Características de los estudios excluidos").

Un estudio prospectivo cualitativo a largo plazo (Swank 1990) se excluyó aunque la dieta Swank es una de las dietas más populares con AGPI utilizada por las personas con EM. Entre 1948 y 1952, Swank reclutó a 208 pacientes con MS con RR (72% basado en el hospital) con al menos dos exacerbaciones antes del ingreso al estudio. Se excluyeron a los pacientes incapaces de caminar y a los que no trabajaban al menos a tiempo parcial (DSS = 6). Swank recomendó reducir la ingesta de grasas saturadas a 15 g/día e ingerir de 10 a 15 g/día de aceite vegetal, 5 g/día de aceite de hígado de bacalao y una cápsula multivitamínica por día (vitaminas A, B, C y D). El estudio se planificó para un seguimiento a largo plazo con una evaluación neurológica centralizada por año. El cumplimiento, la recurrencia y la gravedad de las recurrencias, la habilidad para caminar y trabajar se obtuvieron mediante entrevistas o informes por correo.

Los seis estudios restantes sobre los AGPI fueron todos ECA publicados entre 1973 y 2005 (Millar 1973; Bates 1977; Bates 1978; Paty 1978; Bates 1989; Weinstock-Guttman 05). En total, estos estudios representan 699 pacientes, 359 asignados a los AGPI y 340 al ácido oleico (tratamiento de control). Cinco estudios reclutaron a pacientes con EM con RR definido de forma clínica (Millar 1973; Bates 1978; Paty 1978; Bates 1989; Weinstock-Guttman 05); el otro estudio (Bates 1977) investigó el efecto de los AGPI en los pacientes con EM con EC.

Millar (Millar 1973) asignó al azar a 87 pacientes (60% mujeres) de dos centros (Belfast y Londres); todos presentaban estabilidad neurológica y obtuvieron una puntuación en la DSS por debajo de 6. Se excluyeron a los pacientes que ingirieron previamente aceite de semilla del girasol. Para el objetivo de la presente revisión, los datos de los dos centros se analizaron por separado dado que las características clínicas difirieron de forma notable entre los dos centros y debido al número elevado de abandonos (43%) del centro Londres. Paty (Paty 1978) incluyó a pacientes capaces de caminar con la ayuda de un dispositivo para caminar y excluyó a los pacientes con una enfermedad grave concomitante o demencia significativa relacionada con la EM. No se informaron otros criterios de inclusión o de exclusión. El ensayo de Bates (Bates 1989) fue un estudio multicéntrico que incluyó tres centros en el Reino Unido e Irlanda. Los pacientes elegibles presentaban una puntuación en la DSS por debajo o equivalente a 6 y al menos dos recurrencias documentadas; estas recurrencias debieron ocurrir en los dos años anteriores a la asignación al azar. El rango de edad elegible fue amplio (de 16 a 45 años); 68% de la población reclutada fueron mujeres. El estudio de Weinstock-Guttman (Weinstock-Guttman 05) incluyó: a pacientes de entre 18 y 60 años con la enfermedad estable durante los dos meses anteriores y al menos una recurrencia documentada durante los tres años anteriores. Además, la dieta antes del estudio obtenía más de 30% de las calorías totales a partir de grasas, según lo determinó un cuestionario de registro semanal de comidas. Se permitió el uso concomitante de tratamientos inmunorreguladores.

La duración promedio de la enfermedad fue desigual entre los ensayos: 9,2 versus 7,7 años en el grupo de tratamiento versus grupo control (Millar 1973), 7 vs. 6 (Bates 1978), 13 vs. 16 (Paty 1978), 6,5 versus 6.6 (Bates 1989) y 6,9 versus 4,6 años (Weinstock-Guttman 05)).

El estudio sobre evolución crónica (Bates 1977) asignó a pacientes con EC pero no suministró ninguna información sobre los criterios de inclusión y exclusión.

Las siguientes intervenciones se compararon con el ácido oleico (intervención control):

- Suplementos con ácidos grasos omega-6 (AGPI N-6) - ácido linoleico untado: 11,5g/día (Bates 1977), 17g/día (Paty 1978), 17,2g/día (Millar 1973) y 23g/día (Bates 1978))
- Suplementos con ácidos grasos omega-3 (AGPI N-3) - cápsulas de aceite de pescado: AEP 1,71 g/día y ADH 1,14 g/día (Bates 1989), AEP 1,98 g/día y ADH 1,32 g/día (Weinstock-Guttman 05)

Las intervenciones se suministraron para 24 (Millar 1973; Bates 1977; Bates 1978; Bates 1989), 12 (Weinstock-Guttman 05), ó 30 meses (Paty 1978)).

MEDIDAS DE RESULTADO CLÍNICAS

Todos los estudios incluidos especificaron un efecto clínico como una medida de resultado de la dieta con AGPI:

1. Proporción de pacientes que presentaron una evolución de la discapacidad medida por la Kurtzke DSS o EDSS a los 12 meses (Weinstock-Guttman 05) ó 24 meses (Millar 1973; Bates 1977; Bates 1989)).
2. Proporción de pacientes que experimentaron al menos una recurrencia a los 12 meses (Weinstock-Guttman 05) (dato no publicado) o a los 24 meses (Millar 1973; Bates 1978))
3. Dos estudios proporcionaron la tasa de recurrencia y las desviaciones estándar (o errores estándar) a los 24 meses (Millar 1973; Bates 1978). Otros estudios incluyeron esta medida de resultado pero no informaron las desviaciones estándar (o errores estándar) iniciales o del final del ensayo (Bates 1977; Paty 1978; Bates 1989)).
4. Dos estudios proporcionaron la gravedad de la recurrencia y las desviaciones estándar (o errores estándar) (Millar 1973; Paty 1978). La gravedad se calificó a partir de una combinación de tipo y duración de los síntomas (Millar 1967). Tres estudios incluyeron esta medida de resultado pero no informaron las desviaciones estándar (Bates 1977; Bates 1978; Bates 1989)).
5. También se midió el cambio en la Kurtzke DSS o EDSS desde el inicio hasta los 12 meses (Weinstock-Guttman 05) (dato no publicado), 24 meses (Millar 1973), ó 30 meses (Paty 1978) pero no se informaron las desviaciones estándar (o errores estándar).

MEDIDAS DE RESULTADO INFORMADAS POR LOS PACIENTES

Un estudio comparó las puntuaciones de la Physical Component Scale (Escala de Componente Físico (PCS)) del Short Form Health Survey Questionnaire (S-36), de la Modified Fatigue

Impact Scale (MFIS) y del Mental Health Inventory (MHI) a uno, seis, 12 meses con las puntuaciones iniciales de los pacientes del grupo de tratamiento y control (Weinstock-Guttman 05)). La PCS es una medida general de cuatro de los dominios del SF-36: funcionamiento físico, rol físico, dolor físico y salud general. Los cambios en la PCS se clasificaron como mejor, igual o peor.

MEDIDAS DE RESULTADO DE SEGURIDAD

Sólo un estudio informó el número de eventos adversos del tratamiento (por evento) (Paty 1978). Sin embargo, dado que este estudio no informó cuántos pacientes experimentaron al menos un evento adverso, no se pudo calcular la incidencia total de eventos adversos. Se extrajo el número de pacientes que abandonó debido a un mal cumplimiento de tres estudios (Millar 1973; Paty 1978; Weinstock-Guttman 05)).

Suplemento con VITAMINA D

Se hallaron ocho estudios sobre la vitamina D en las personas con EM. Se excluyeron dos ECA, uno porque sólo informó los resultados de laboratorio (Mahon 2003) y el otro porque estudió la prevención de la osteoporosis en las personas con diversas enfermedades (incluida la EM) que recibieron un tratamiento con corticosteroides (Lakatos 2000). El estudio Nurses' Health (Munger 2004) fue un estudio de cohorte que informó sobre la asociación entre el riesgo de desarrollar EM y la cantidad total ingerida de vitamina D de los alimentos y suplementos, y por lo tanto se excluyó dado que no fue un estudio de intervención. Los cinco documentos restantes fueron estudios observacionales que no cumplieron con los criterios de inclusión. En un estudio (Nordvik 2000) no se pudo separar el efecto de la vitamina D del efecto de otros tratamientos concomitantes; los cuatro estudios restantes fueron estudios no controlados que compararon la situación inicial o final con la de los pacientes después de un período de intervención (Goldberg 1986; Fleming 2000; Achiron 2003; Wingerchuk 2005)).

OTRO suplemento con VITAMINA

Un ECA cumplió con los criterios de inclusión como un ECA (Wade 2002); sin embargo, el estudio se excluyó dado que el grupo de tratamiento y el control recibieron un componente de tratamiento activo (1 000 µg de vitamina B12 por semana durante el estudio) aunque el grupo de tratamiento también recibió lofepramina y la fenilalanina. Se excluyeron también siete estudios observacionales sobre otras vitaminas dado que no cumplieron con los criterios de inclusión (Schwarz 1970, Schultz 1984, Jensen 1986, Mai 1990, Kira 1994, Zhang 2001, Odinak 2002)).

DIETA SIN ALÉRGENOS

De los tres estudios identificados, ninguno cumplió los criterios de inclusión. Uno fue un estudio de casos y controles (Hewson 1984), pero se excluyó porque sólo evaluó los resultados de laboratorio, los otros dos fueron estudios no controlados tipo antes y después (Ehrentheil 1952; Liversedge 1977)).

Otras dietas y suplementos dietéticos

No se halló ningún documento sobre otra intervención dietética propuesta para la EM, después de efectuar búsquedas exhaustivas en las bases de datos científicas (ver la estrategia de búsqueda en Tabla 01).

CALIDAD METODOLÓGICA

Ver tabla "Características de los estudios incluidos" para las evaluaciones detalladas de la calidad de cada estudio incluido.

El sesgo de selección fue un problema en todos los estudios dado que ninguno declaró el método de asignación al azar o los pasos para ocultar la asignación del tratamiento. Sólo un ensayo proporcionó los detalles de las características clínicas de los pacientes (Weinstock-Guttman 05). Los resultados de todos los otros estudios fueron potencialmente confusos dado que no facilitaron suficientes detalles sobre la duración de la enfermedad, el curso de la enfermedad o la discapacidad al momento de ingreso.

Los dos estudios caracterizados por las cointervenciones pueden presentar un sesgo de realización (Bates 1989; Weinstock-Guttman 05)).

El sesgo de detección puede presentarse cuando no se ciega a los evaluadores de resultado a la asignación de los pacientes, dado que esta situación puede influir en las evaluaciones. Tal sesgo se evita cuando se ciega a los participantes, evaluadores y profesionales. En la mayoría de los estudios estuvo poco claro si se cegó la evaluación de resultado y quiénes en realidad determinaron los resultados.

Los abandonos y retiros variaron notablemente: 6% (Bates 1989), 10% (Bates 1978), 12% (Bates 1977), 21% (Paty 1978), 32% (Weinstock-Guttman 05), y 43% (el centro Londres en Millar 1973). Dos estudios con pérdidas durante el seguimiento de más de 20% presentaron particulares probabilidades de sesgo de deserción dado que las diferencias entre los grupos de tratamiento y control en cuanto a los abandonos fueron inciertas (Millar 1973; Paty 1978)).

El estado de tratamiento de los abandonos se informó de forma clara en el estudio de Weinstock-Guttman.

Todos los estudios, excepto el de Weinstock-Guttman, se analizaron según el tratamiento recibido, sin tomar en cuenta los abandonos (no se realizó ningún análisis del tipo intención de tratar [intention-to-treat analysis]).

La mayoría de los informes sobre los eventos adversos en los ensayos fueron rudimentarios e inadecuados. Con frecuencia, el número de eventos adversos informados no estuvo explícitamente relacionado con el número de individuos que experimentaron tales eventos.

RESULTADOS

Ácidos grasos omega-6 - ácido linoleico untable comparado con ácido oleico.

Se dispuso de información sobre la evolución de la discapacidad a los 24 meses de dos ensayos y 144 pacientes (Millar 1973; Bates 1977). Aunque no se halló heterogeneidad significativa ($I^2 = 24,7\%$), el análisis se estratificó según el curso de la enfermedad. El riesgo relativo de evolución fue 0,78 (IC del 95%: 0,45 a 1,36; $p = 0,38$) en la EM con RR y 1,67 (IC del 95%: 0,75 a 3,72; $p = 0,21$) en la EM con EC. El efecto del tratamiento general calculado en los 144 pacientes no logró alcanzar significación estadística: 1,01 (IC del 95%: 0,59 a 1,71; $p = 0,98$).

Se dispuso de pacientes con una a dos o tres o más exacerbaciones en dos estudios y 132 sujetos con EM con RR, evaluados a los 24 meses (Millar 1973; Bates 1978)). Los riesgos relativos de experimentar una a dos o tres o más exacerbaciones fueron de la siguiente manera: 1,29 (IC del 95%: 0,90 a 1,83; $p = 0,16$) y 0,59 (IC del 95%: 0,29 a 1,21; $p = 0,15$). No se encontró heterogeneidad significativa entre los dos estudios.

Aunque no se planificó en el protocolo de la revisión, la tasa de recurrencia se incluyó en el análisis dado que se la obtuvo de dos estudios y 132 pacientes con EM con RR (Millar 1973; Bates 1978)). Las diferencias de medias ponderadas del efecto del tratamiento se evaluaron en un modelo de efectos aleatorios, con una leve disminución en la tasa de recurrencia a los 24 meses (-0,79; IC del 95%: -1,00 a 0,63; $p = 0,05$). No se encontró heterogeneidad significativa entre los dos estudios.

Dos ensayos calcularon la puntuación de la gravedad de la recurrencia (Millar 1973; Paty 1978)). Se observó una disminución en la puntuación de gravedad que favoreció el ácido linoleico a los 24 meses (DMP = -11,92; IC del 95%: -21,31 a -2,53; $p = 0,01$) en los pacientes con EM con RR. No se encontró heterogeneidad significativa entre los dos estudios.

Ácidos grasos omega-6 - cápsulas de ácido linoleico comparado con ácido oleico.

Se dispuso de información sobre la evolución a los 24 meses de un ensayo y 65 pacientes (Bates 1977)). El riesgo relativo de evolución fue 0,78 (IC del 95%: 0,43 a 1,42; $p = 0,42$) en la EM con EC.

Los pacientes con al menos una exacerbación se calcularon a partir de los pacientes libres de recidivas. Se dispuso de esta información de un estudio y 58 sujetos con EM con RR, evaluados a los 24 meses (Bates 1978). El riesgo relativo de experimentar al menos una exacerbación fue 1,14 (IC del 95%: 0,88 a 1,46; $p = 0,32$). La tasa de recurrencia a los 24 meses no descendió después del tratamiento (Bates 1978).

Ácidos grasos omega-3 - cápsulas de aceite de pescado (AEP y ADH) comparado con ácido oleico.

Se dispuso de información sobre la evolución de dos ensayos a los 12 meses en 14 pacientes con EM con RR (Weinstock-Guttman 05) y a los 24 meses en 292 pacientes con EM con RR (Bates 1989)). Los riesgos relativos de experimentar evolución de la discapacidad fueron: 0,15 (IC del 95%: 0,01 a 3,11; $p = 0,22$) a los 12 meses, y 0,82 (IC del 95%: 0,65 a 1,03; $p = 0,08$) a los 24 meses.

El riesgo relativo de al menos una exacerbación fue 0,60 (IC del 95%: 0,18 a 2,04; $p = 0,41$) (Weinstock-Guttman 05)).

Se observó un beneficio leve en la Physical Component Scale de SF36 y en el Mental Health Inventory a los seis meses en el grupo de tratamiento pero el efecto no se confirmó a los 12 meses. Se observó una diferencia significativa en la Modified Fatigue Impact Scale a los seis meses a favor del grupo control ($p = 0,035$) pero este beneficio fue incierto a los 12 meses ($p = 0,059$) (Weinstock-Guttman 05)).

VITAMINA D

Ningún estudio analizado.

OTRAS VITAMINAS

Ningún estudio analizado.

DIETA SIN ALÉRGENOS

Ningún estudio analizado.

DISCUSIÓN

Todas las intervenciones dietéticas para las que se hallaron documentos publicados pueden tener actividades biológicas que justificarían la investigación sistemática sobre sus efectos en la EM. La bibliografía sobre las intervenciones dietéticas en la EM es extensa, sin embargo, el diseño y la calidad de todos los estudios incluidos, como se informaron en los artículos publicados, fueron deficientes.

Un comentario sugirió que las dietas y los suplementos dietéticos que incrementan la ingesta de AGPI pueden producir efectos beneficiosos para la EM (Bowling 2003)). Sin embargo, las variables primarias consideradas en esta revisión - evolución de la enfermedad y recurrencia de exacerbaciones - no se vieron afectadas por la administración de AGPI por hasta dos años. Nuevamente, sin embargo, el número de participantes de los pocos ensayos disponibles fue escaso y fueron propensos a múltiples sesgos. Además, reclutaron a participantes con gravedades y duraciones de la enfermedad variables, utilizaron distintos tipos y varias dosis de AGPI y diferentes períodos de intervención. Las medidas de resultado informadas por los pacientes fueron la variable de evaluación de sólo un estudio. La calidad del ensayo fue también deficiente con relación a las descripciones de la asignación al azar, el cegamiento y el informe de los eventos adversos. Algunos estudios también presentaron un gran número de abandonos y estos abandonos nunca se incluyeron en los análisis. Si se tiene en cuenta que ninguno de los estudios adoptó medidas razonables para disminuir la introducción del sesgo, todos sus resultados deben considerarse con cautela.

Ninguno de los ensayos sobre el suplemento con vitamina D o vitamina B12 estudió los resultados clínicos considerados en esta revisión, por lo que se concluyó que no existen datos disponibles con respecto a la eficacia o no del suplemento vitamínico en la EM.

En general, los datos hallados sobre el cumplimiento y efectos adversos fueron muy limitados. Aunque ningún ensayo informó efectos adversos mayores asociados con ninguna intervención dietética, en todos los casos su evaluación fue inadecuada. Con respecto al cumplimiento, existieron algunas pruebas de que el cumplimiento de las intervenciones dietéticas fue deficiente o insatisfactorio.

Por último, esta revisión sistemática procuró explorar la cantidad y calidad de las pruebas actuales que apoyan el uso de intervenciones dietéticas en las personas con EM. Se incluyeron datos sobre pacientes con todos los tipos de EM y todos los tipos de modificaciones dietéticas. Se halló una falta de información sobre la eficacia de tales intervenciones para la EM. Es hecho es desafortunado dado que muchas personas con EM recurren a tales dietas.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

El suplemento dietético con AGPI parece no tener ningún efecto importante sobre la evolución de la enfermedad, la principal medida de resultado clínica en la EM, y no afecta de forma significativa el riesgo de recurrencias clínicas a los dos años. Sin embargo, los datos disponibles no son suficientes para evaluar el beneficio o daño real que quizá produzca el suplemento con AGPI.

No se realizaron ensayos aleatorios para evaluar la efectividad de las vitaminas (ya sea mediante el suplemento o la adopción de una dieta rica en vitaminas), en la prevención de la evolución de la discapacidad, la recurrencia de exacerbaciones o el empeoramiento de los síntomas en las personas con EM.

No se realizó ningún ensayo aleatorio para evaluar los beneficios y riesgos de los suplementos antioxidantes en las personas con EM.

Implicaciones para la investigación

Se necesita investigación adicional para evaluar la efectividad de las dietas y suplementos dietéticos en la EM. Se necesitan de forma urgente ensayos bien diseñados de grupos paralelos, doble ciegos, sobre las dietas y suplementos dietéticos en las personas con EM, realizados durante períodos de tiempo suficientes. Las medidas de resultados deben incluir los eventos adversos así como una medida sensible, exhaustiva y fiable de la discapacidad de los pacientes con el tiempo. También deben evaluarse las dosis de los suplementos. Los consumidores agradecerán las pruebas de estos ensayos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean dar las gracias a Vanna Pistotti (Italian Cochrane Centre) por su ayuda en el desarrollo y la realización de la estrategia de búsqueda.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- Istituto di fisiologia clinica - Consiglio Nazionale delle Ricerche ITALY
- Department of Health Cochrane Review Incentive Scheme 2005 UK

Recursos internos

- Fondazione Istituto Nazionale Neurologico C. Besta ITALY

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Bates 1977 {published data only}

*Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Trail of polyunsaturated fatty acids in non-relapsing multiple sclerosis. *British medical journal* 1977;**2(6092)**:932-3.

Shaw D. Trial of polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis [abstract]. *Irish journal of medical science* 1978;**147(3)**:118.

Bates 1978 {published data only}

*Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *British Medical Journal* 1978;**2(6149)**:1390-1.

Shaw D. Trial of polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis [abstract]. *Irish journal of medical science* 1978;**147(3)**:118.

Bates 1989 {published data only}

*Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1989;**52(1)**:18-22.

Bates D, Cartlidge NE, French JM. Results of a trial of N-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis [abstract]. *Irish journal of medical science* 1988;**157(8)**:277.

Millar 1973 {published data only}

*Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Belin J, et al. Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *British medical journal* 1973;**1(5856)**:765-8.

Millar 1973 a {published data only}

Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Belin J, et al. Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *British medical journal* 1973;**1(5856)**:765-8.

Millar 1973 b *[published data only]*

*Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Belin J, et al. Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *British medical journal* 1973;**1(5856)**:765-8.

Paty 1978 *[published data only]*

Paty DW. Double-blind trial of linoleic acid in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1983;**40(11)**:693-4.

*Paty DW, Cousin HK, Read S, Adlakha K. Linoleic acid in multiple sclerosis: failure to show any therapeutic benefit. *Acta neurologica Scandinavica* 1978;**58(1)**:53-8.

Weinstock-Guttman 05 *[published and unpublished data]*

Weinstock-Guttman B, Baier M, Lee-Kwen P, Feichter J, Dinehart S, Venkatraman J, et al. A randomized study of low-fat diet with omega-3 fatty acid supplementation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurology* 2002;**58**:A461-2.

*Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2005;**73(5)**:397-404.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión**Achiron 2003**

Achiron A, Barak Y, Miron S, Izhak Y, Faibel M, Edelstein S. Alfacalcidol treatment in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology* 2003;**26(2)**:53.

Cendrowski 1986

Cendrowski W. Multiple sclerosis and MaxEPA. *The British journal of clinical practice* 1986;**40(9)**:365-7.

Dworkin 1984

Dworkin RH, Bates D, Millar JH, Paty DW. Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology* 1984;**34(11)**:1441-5.

Ehrentheil 1952

Ehrentheil OF, Schulman MH, Alexander L. Role of food allergy in multiple sclerosis. *Neurology* 1952;**2(5)**:412-26.

Fitzgerald 1987

Fitzgerald G, Harbige LS, Forti A, Crawford MA. The effect of nutritional counselling on diet and plasma EFA status in multiple sclerosis patients over 3 years. *Human nutrition. Applied nutrition* 1987;**41(5)**:297-310.

Fleming 2000

Fleming JO, Hummel AL, Beinlich BR, Borowski BJ, Peebles T, Colburn M, et al. Vitamin D treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): a MRI-based pilot study. *Neurology* 2000;**54(Suppl 3)**:A338.

Gallai 1995

Gallai V, Sarchielli P, Trequattrini A, Franceschini M, Floridi A, Firenze C, et al. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of neuroimmunology* 1995;**56(2)**:143-53.

Goldberg 1986

Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Medical hypotheses* 1986;**21(2)**:193-200.

Hewson 1984

Hewson DC. Is there a role for gluten-free diets in multiple sclerosis?. *Human nutrition. Applied nutrition* 1984;**38(6)**:417-20.

Horrobin 1979

Horrobin DF, Botez T, Botez MI. Polyunsaturated fatty acids and colchicine in multiple sclerosis. *British medical journal* 1979;**1(6157)**:199-200.

Jensen 1986

Jensen GE, Clausen J. Glutathione peroxidase activity, associated enzymes and substrates in blood cells from patients with multiple sclerosis--effects of antioxidant supplementation. *Acta pharmacologica et toxicologica* 1986;**59 Suppl 7**:450-3.

Kira 1994

Kira J, Tobimatsu S, Goto I. Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 1994;**33(2)**:82-6.

Lakatos 2000

Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, Horvath C, Takacs I, Foldes J, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2000;**59 Suppl 1**:48-52.

Liversedge 1977

Liversedge LA. Multiple sclerosis research. *Proceedings of a joint conference held by the Medical Research Council and the Multiple Sclerosis Society of Great Britain and Northern Ireland 17-18 October 1974*. London: HMSO, 1975:236-237.

*Liversedge LA. Treatment and management of multiple sclerosis. *British medical bulletin* 1977;**33(1)**:78-83.

Mahon 2003

Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Journal of neuroimmunology* 2003;**134(1-2)**:128-32.

Mai 1990

Mai J, Sorensen PS, Hansen JC. High dose antioxidant supplementation to MS patients. Effects on glutathione peroxidase, clinical safety, and absorption of selenium. *Biological trace element research* 1990;**24(2)**:109-17.

Meyer-Rienecker 1976

Meyer-Rienecker JH, Jenssen HL, Kohler H, Field EJ, Shenton BK. Effect of gamma-linolenate in multiple sclerosis. *Lancet* 1976;**2(7992)**:966.

Munger 2004

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;**62(1)**:60-5.

Nordvik 2000

Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta neurologica Scandinavica* 2000;**102(3)**:143-9.

Odinak 2002

Odinak MM, Bisaga GN, Zarubina IV. [New approaches to antioxidant therapy in multiple sclerosis] Russian. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2002;**Suppl**:72-5.

Paty 1975

Paty DW, Cousin HK, McDonald LE. Linoleic acid in multiple sclerosis. *Lancet* 1975;**1(7917)**:1197-8.

Rosnowska 1980

Rosnowska M, Cendrowski W, Piesio B, Wiczorkiewicz M. [Effect of short-term administration of sunflower oil on the blood serum level of linoleic and arachidonic acids and lipids in multiple sclerosis]. *Neurologia i neurochirurgia polska* 1980;**14(1)**:27-37.

Schultz 1984

Schultz A. Efficacy of cranberry juice and ascorbic acid in acidifying the urine in multiple sclerosis subjects. *Journal of community health nursing* 1984;**1(3)**:159-69.

Schwarz 1970

Schwarz D. Microcirculatory therapy of multiple sclerosis. Italian [Terapia microcircolatoria della sclerosi a placche]. *Minerva medica* 1970;**61(97)**:5543-61.

Shenton 1975

Shenton BK, Jenssen HL, Kohler H. Linoleic acid and multiple sclerosis: effect of prolonged administration on lymphocyte reactivity to antigen. *IRCS Med Sci Cell Membr Biol* 1975;**3(10)**:503.

Swank 1990

Swank RL. Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 1991;**7(5)**:368-76.

Swank RL. Multiple sclerosis: twenty years on low fat diet. *Archives of neurology* 1970;**23(5)**:460-74.

Swank RL. Treatment of multiple sclerosis with a low-fat diet. *Journal of the American Dietetic Association* 1960;**36**:322-5.

Swank RL. Treatment of multiple sclerosis with low-fat diet. *A. M. A. archives of neurology and psychiatry* 1953;**69(1)**:91-103.

Swank RL. Treatment of multiple sclerosis with low-fat diet; results of five and one-half years' experience. *A. M. A. archives of neurology and psychiatry* 1955;**73(6)**:631-44.

Swank RL. Treatment of multiple sclerosis with low-fat diet: result of seven years' experience. *Annals of internal medicine* 1956;**45(5)**:812-24.

Swank RL, Bourdillon RB. Multiple sclerosis: assessment of treatment with a modified low-fat diet. *The Journal of nervous and mental disease* 1960;**131**:468-88.

*Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990;**336(8706)**:37-9.

Swank RL, Goodwin J. Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2003;**19(2)**:161-2.

Swank RL, Grimsgaard A. Multiple sclerosis: the lipid relationship. *The American journal of clinical nutrition* 1988;**48(6)**:1387-93.

Wilmot VA, Swank RL. The influence of low-fat diet on blood lipid levels in health and in multiple sclerosis. *The American journal of the medical sciences* 1952;**223(1)**:25-34.

Wade 2002

Loder C, Allawi J, Horrobin DF. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L-phenylalanine and vitamin B12: mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic systems. *Medical hypotheses* 2002;**59(5)**:594-602.

Puri BK, Bydder GM, Chaudhuri KR, Al Saffar BY, Curati WL, White SJ, et al. MRI changes in multiple sclerosis following treatment with lofepramine and L-phenylalanine. *Neuroreport* 2001;**12(9)**:1821-4.

*Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, Davidson DL. A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002;**73(3)**:246-9.

Wingerchuk 2005

Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;**76(9)**:1294-6.

Yadav 2005

Yadav V, Marracci G, Lovera J, Woodward W, Bogardus K, Marquardt W, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Multiple sclerosis* 2005;**11(2)**:159-65.

Zhang 2000

Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *American journal of epidemiology* 2000;**152(11)**:1056-64.

Zhang 2001

Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001;**57(1)**:75-80.

Referencias de los estudios en marcha**Bourdette**

Bourdette D. Natural Antioxidants in the Treatment of Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials.gov*

Referencias adicionales**Agranoff 1974**

Agranoff BW, Goldberg D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet* 1974;**2**:1061-6.

Alter 1974

Alter M, Yamoore M, Harshe M. Multiple sclerosis and nutrition. *Archives of neurology* 1974;**31**:267-72.

Auer 2000

Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, Gossel C, Trenkwalder C. Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2000;**47(2)**:276-7.

Bates 1989 bis

Bates D. Lipids and multiple sclerosis. *Biochemical Society transactions* 1989;**17**:289-91.

Bowling 2003

Bowling AC, Stewart TM. Current Complementary and Alternative Therapies for Multiple Sclerosis. *Current treatment options in neurology* 2003;**5**:55-68.

Brown 2006

Brown SJ. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *The Annals of pharmacotherapy* 2006;**40(6)**:1158-61. Epub 2006 May 9.

Butcher 1976

Butcher J. The distribution of multiple sclerosis in relation to the dairy industry and milk consumption. *The New Zealand medical journal* 1976;**83**:427-30.

Cantorna 1996

Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;**93(15)**:7861-4.

Crellin 1990

Crellin RF, Bottiglieri T, Reynolds EH. Multiple sclerosis and macrocytosis. *Acta neurologica Scandinavica* 1990;**81(5)**:388-91.

Das 2003

Das UN. Is there a role for saturated and long-chain fatty acids in multiple sclerosis?. *Nutrition* 2003;**19**:163-6.

Ebers 1998

Ebers P. Multiple sclerosis. in: *DW Paty, GC Ebers (Eds.), Multiple sclerosis*. Pennsylvania: FAQ Davis Company, 1998:404-420.

Esparza 1995

Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *American journal of epidemiology* 1995;**142**:733-7.

Ferretti 2005

Ferretti G, Bacchetti T, Principi F, Di Ludovico F, Viti B, Angeleri VA, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in plasma of patients with multiple sclerosis: a relationship with paraoxonase activity. *Multiple sclerosis* 2005;**11(6)**:677-82.

Fischer 1999

Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis* 1999;**5**:251-259.

Ghadirian 1998

Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *International journal of epidemiology* 1998;**27**:845-52.

Ghezzi 2001

Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2001;**22** Suppl 2:S117-22.

Gilgun-Sherki 2004

Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of neurology* 2004;**251**(3):261-8.

Gupta 1977

Gupta JK, Ingegno AP, Cook AW, Pertschuk LP. Multiple sclerosis and malabsorption. *The American journal of gastroenterology* 1977;**68**(6):560-5.

Gusev 1996

Gusev E, Boiko A, Lauer K, Riise T, Deomina T. Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. *Acta neurologica Scandinavica* 1996;**94**:386-94.

Hayes 2000

Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2000;**59**(4):531-5.

Kidd 2001

Kidd PM. Multiple sclerosis, an autoimmune inflammatory disease: prospects for its integrative management. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 2001;**6**(6):540-66.

Koch 2006

Koch MW, Ramsaransing GS, Arutjunyan AV, Stepanov M, Teelken A, Heersema DJ, et al. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *Journal of neurology* 2006;**253**(4):483-7. Epub 2005 Nov 14.

Kurtzke 1983

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;**33**(11):1444-5.

Lange 1976

Lange LS, Shiner M. Small-bowel abnormalities in multiple sclerosis. *Lancet* 1976;**2**:1319-22.

Lauer 1991

Lauer K. The food pattern in geographical relation to the risk of multiple sclerosis in the Mediterranean and Near East region. *Journal of epidemiology and community health* 1991;**45**:251-2.

Lauer 1994

Lauer K. The risk of multiple sclerosis in the USA in relation to sociogeographic features: a factor-analytic study. *Journal of clinical epidemiology* 1994;**47**:43-8.

Lauer 1994 bis

Lauer K, Finhaber W. Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long-term study in Southern Hesse, Germany. W. Finhaber, K. Lauer (eds.). *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Germany: LTV Press, 1994:147-158.

Lauer 1995

Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 1995;**161**:77-88.

Lauer 1997

Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology* 1997;**49** (Suppl 2):S55-61.

Malosse 1992

Malosse D, Perron H, Sasco A, Seigneurin JM. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology* 1992;**11**:304-12.

McDonald 2001

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for MS: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001;**50**:121-127.

Millar 1967

Millar JH, Vas CJ, Noronha MJ, Liversedge LA, Rawson MD. Long-term treatment of multiple sclerosis with corticotrophin. *Lancet* 1967;**2**:429-31.

Miller 2005

Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2005;**233**(1-2):93-7.

Murrell 1990

Murrell TG, Matthews BJ. Multiple sclerosis: one manifestation of neurobrucellosis?. *Medical hypotheses* 1990;**33**:43-8.

Nanji 1986

Nanji AA, Narod S. Multiple sclerosis, latitude and dietary fat: is pork the missing link?. *Medical hypotheses* 1986;**20**:279-82.

Poser 1983

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Devis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. *Annals of Neurology* 1983;**13**(3):227-31.

Rao 1991

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;**41**(5):685-91.

RevMan 4.2

Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2003.

Reynolds 1992

Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, Crellin RF, Kirker SG. Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1992;**49**(6):649-52.

Schumacher 1965

Schumacher GA, Beede GW, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel of evaluation of experimental trials in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965; **Vol. 122**:552-68.

Schwartz 1999

Schwartz CE, Laitin E, Brotman S, LaRocca N. Utilization of unconventional treatments by persons with MS: is it alternative or complementary?. *Neurology* 1999;**52**:626-9.

Schwarz 2005

Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Multiple sclerosis* 2005;**11**:24-32.

Sepcic 1993

Sepcic J, Mesaros E, Materljan E, Sepic-Grahovac D. Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 1993;**12**:234-40.

Shatin 1964

Shatin R. Multiple Sclerosis and geography. New interpretation of epidemiological observations. *Neurology* 1964;**14**:338-44.

Shinto 2004

Shinto L, Calabrese C, Morris C, Sinsheimer S, Bourdette D. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: survey of licensed naturopaths. *Journal of alternative and complementary medicine* 2004;**10**:891-7.

Siegfried 2003

N Siegfried, M Muller, J Volmink, J Deeks, M Egger, N Low, H Weiss, S Walker, P Williamson. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 10.1002/14651858.CD003362.

Spach 2004

Spach KM, Pedersen LB, Nashold FE, Kayo T, Yandell BS, Prolla TA, et al. Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiological genomics* 2004;**18**(2):141-51.

Swank 1950

Swank RL. Multiple sclerosis; a correlation of its incidence with dietary fat. *The American journal of the medical sciences* 1950;**220**(4):421-30.

Swank 1952

Swank RL, Lerstad O, Strom A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *The New England journal of medicine* 1952;**246**:722-8.

Swank 2003

Swank RL, Goodwin JW. How saturated fats may be a causative factor in multiple sclerosis and other diseases. *Nutrition* 2003;**19**(5):478.

Tola 1994

Tola MR, Granieri E, Malagu S, Caniatti L, Casetta I, Govoni V, et al. Dietary habits and multiple sclerosis. A retrospective study in Ferrara, Italy. *Acta neurologica* 1994;**16**:189-97.

Vickrey 1995

Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers W, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 1995;**4**(3):187-206.

Vickrey 1997

Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;**50**(5):557-569.

Wender 1994

Wender M, Kazmierski R. The descriptive and analytical epidemiology of Multiple sclerosis in Western Poland. W. Firnhaber, K. Lauer (eds.). *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Germany: LTV Press, 1994:241-248.

www.MS-CAM.org

Unknown. www.ms-cam.org. *Internet address*

www.WHO-UMC.org

Unknown. www.who-umc.org. *Internet address*

Zorzon 2003

Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, et al. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2003;**24**:242-7.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Bates 1977
Methods	Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 24 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: chronic progressive MS. N= 152 (134 included in analysis). Sex, age, disease duration, disability score, setting: not specified. Exclusion criteria: not reported.
Interventions	1. Linolenic acid 0.36 g/day (8 oral capsules) and Linoleic acid 3.42 g /day. N= 34. 2. Linoleic acid 11.5 g/day (spread). N=35. 3. Oleic acid 4.8 ml/day (8 oral capsules). N=31. 4. Oleic acid 4 g/day (oral spread). N=34. Group 1 compared to group 3. Group 2 compared to group 4. A versus B and C versus D.
Outcomes	Number of patients improved, stable or worsened at the end of the study: DSS. Relapse rate. Severity of relapse (Millar 1967).
Notes	18 (12%) people dropped-out early (7 on PUFA group and 11 on oleic acid); reasons not reported.
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Bates 1978
Methods	Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 24 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: relapsing remitting MS. N= 116 (104 included in analysis). Sex: 80 females, 36 males. Age: mean 33.5 years. Disease duration: mean 6.5 years. Exclusion criteria: not reported.
Interventions	1. Linolenic acid 0.34 g/day (8 oral capsules) and Linoleic acid 2.92 g /day. N= 29. 2. Linoleic acid 23 g/day (spread). N=29. 3. Oleic acid 4.0 g/day (8 oral capsules). N=29. 4. Oleic acid 16 g/day (oral spread). N=28. Group 1 compared to group 3. Group 2 compared to group 4.
Outcomes	Number of patients improved, stable or worsened at the end of the study: DSS. Relapse rate. Number of relapses at the end of the study. Severity of relapse (Millar 1967).

Characteristics of included studies

Notes	12 (10%) people dropped-out early (3 on PUFA group and 9 on oleic acid); reasons - 2 persons (oleic acid) died. No other data available. People who dropped-out were censored for the period of observation. Capsules used in group 1 contain dyes able to block the conversion of PUFAs to prostaglandins. In experimental allergic encephalomyelitis this block suppressed the effect of PUFAs (Horrobin 1979).
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Bates 1989
Methods	Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 24 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: relapsing remitting MS. N= 312 (292 included in analysis). Sex: 211 females, 101 males. Age: range 16-45 years. Disease course: at least two relapses in the previous 24 months. Disability: range 0-6 (Kurtzke DSS). Excluded patients: chronic progressive MS.
Interventions	1. Eicosapentaenoic acid 1.71 g/day (MaxEPA 20 capsules) and Docosaexanoic acid 1.14 g/day. N=145. 2. Oleic acid 7.2 g/day (20 capsules). N=147.
Outcomes	Number of patients improved/stable or worsened at the end of the study: DSS. Relapse rate. Severity of relapse (Millar 1967).
Notes	Cointerventions: vitamin E 0.5 IU and dietary advice to avoid high intake of animal fats and to ensure a full intake of n-6 PUFA. Both treatment and control group received cointervention. 20 (6%) people dropped-out early; unclear about the treatment status of these people; reasons - 1 person died. No other data available.
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Millar 1973
Methods	Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 24 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: relapsing-remitting MS. N= 87 (75 included in analysis). Sex: 45 females, 30 males, 12 not specified. Age: not specified. Disability: range 0-6 (Kurtzke DSS). Excluded patients: exacerbation at entry, sunflower seed oil previously taken.
Interventions	1. Linoleic acid 17.2 g/day (30 ml/twice a day of sunflower seed oil emulsion). N=36. 2. Oleic acid 7.6 g/day (30 ml/twice a day of olive oil emulsion). N=39.

Characteristics of included studies

Outcomes	Number of patients improved, stable or worsened at the end of the study: DSS and clinical evaluation. Relapse rate. Number of relapses at the end of the study. Severity of relapse (Millar 1967). Disability: DSS.
Notes	12 people left study early; all were from the London centre (drop-out rate= 43%); unclear about the treatment status of these people; reasons - 2 refusal to continue medication, 10 failed to attend the clinic.
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Millar 1973 a
Methods	Belfast Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 24 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: relapsing-remitting MS. N= 47 (47 included in analysis). Sex: 29 females, 18 males. Age: not specified. Disability: range 0-6 (Kurtzke DSS). Excluded patients: exacerbation at entry, sunflower seed oil previously taken.
Interventions	1. Linoleic acid 17.2 g/day (30 ml/twice a day of sunflower seed oil emulsion). N=23. 2. Oleic acid 7.6 g/day (30 ml/twice a day of olive oil emulsion). N=24.
Outcomes	Number of patients improved, stable or worsened at the end of the study: DSS and clinical evaluation. Relapse rate. Number of relapses at the end of the study. Severity of relapse (Millar 1967). Disability: DSS.
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Millar 1973 b
Methods	London Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 24 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: relapsing-remitting MS. N= 40 (28 included in analysis). Sex: 16 females, 12 males, 12 not specified. Age: not specified. Disability: range 0-6 (Kurtzke DSS). Excluded patients: exacerbation at entry, sunflower seed oil previously taken.

Characteristics of included studies

Interventions	1. Linoleic acid 17.2 g/day (30 ml/twice a day of sunflower seed oil emulsion). N=13. 2. Oleic acid 7.6 g/day (30 ml/twice a day of olive oil emulsion). N=15.
Outcomes	Number of patients improved, stable or worsened at the end of the study: DSS and clinical evaluation. Relapse rate. Number of relapses at the end of the study. Severity of relapse (Millar 1967). Disability: DSS.
Notes	12 people left study early (drop-out rate= 43%); unclear about the treatment status of these people; reasons: 2 refusal to continue medication, 10 failed to attend the clinic.
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Paty 1978
Methods	Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 30 month treatment. Intention to treat analysis: not performed.
Participants	Diagnosis: relapsing-remitting MS and chronic progressive MS. N= 96 (76 included in analysis). Sex: 40 females, 36 males, 20 not specified . Age: not specified. Disability: range 1-6 (Kurtzke DSS). Excluded patients: serious concomitant disease or dementia related to MS.
Interventions	1. Linoleic acid 17.0 g/day (28.3 g/e twice a day of sunflower seed oil emulsion). N=38. 2. Oleic acid 21.0 g/day (28.3 g/twice a day of olive oil emulsion). N=38.
Outcomes	Relapse rate. Number of relapses at the end of the study. Severity of relapse (Millar 1967). Disability: DSS.
Notes	20 (21%) people left study early (7 gastrointestinal intolerance, 5 weight gain, 2 depression, 1 rash, 1 death, 3 unspecified, 1 lost to follow-up); unclear about the treatment status of these people. Not possible to separate people with RRMS or CPMS from the analysis.
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Weinstock-Guttman 05
Methods	Allocation: randomised - no further information. Blindness: double. Design: parallel group. Duration: 12 month treatment. Intention to treat analysis: performed.

Characteristics of included studies

Participants	<p>Diagnosis: relapsing remitting MS. N= 31 (27 included in analysis). Sex: 23 females, 4 males, 4 not specified. Age: range 18-60 years, mean 45.1 years (PUFA group), mean 39.9 years (control group). Disease duration: mean 6.9 years (PUFA group), mean 4.6 years (control group). Disease course: stable in the 2 months before study entry, at least 1 exacerbation in the 3 years before study entry. Disability: mean 1.9 (PUFA group), mean 2.0 (control group) (Kurtzke EDSS). Inclusion criteria: pre-study diet with more than 30% of total calories from fat. Exclusion criteria: not reported.</p>
Interventions	<p>1. Eicosapentaenoic acid 1.98 g/day (EPA 6 capsules) and Docosaexanoic acid 1.32 g/day and recommendation for a very low fat diet intake ($\leq 15\%$ of the total daily calories including the fish oil supplement). N=13. 2. Oleic acid (6 capsules of 1 g olive oil/day) and recommendation for diet total fat $\leq 30\%$ of total daily calories and saturated fats $< 10\%$ (the American Heart Association Step I). N=14.</p>
Outcomes	<p>Primary: HRQOL - PCS of the SF36. Secondary: Disability - EDSS. Fatigue - MFIS. Mental state: MHI. Relapses rate.</p>
Notes	<p>Cointervention: vitamin E 400 IU and multivitamin one tablet (not containing PUFA) and calcium ≥ 500 mg. Both treatment and control groups received cointervention. Disease modifying therapy allowed: 20 people on Interferonβ-1a, 5 on Glatiramer acetate and one on Interferonβ-1b. 10 (32%) people left study (3 on PUFA group and 7 control group); reasons - 3 poor compliance, 5 exacerbations, 1 adverse effect, 1 pregnancy.</p>
Allocation concealment	B - Unclear

Notas:

DSS = Kurtzke Disability Status Scale. EDSS = Kurtzke Expanded Disability Status Scale. GNDS = Modified Fatigue Impact Scale. HRQOL = Health Related Quality Of Life. PCS = Physical Component Scale. SF36 = Short Form Health Survey Questionnaire. MFIS = Modified Fatigue Impact Scale. MHI = Mental Health Inventory.

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Achiron 2003	Uncontrolled pre-post study.
Cendrowski 1986	Uncontrolled pre-post study.
Dworkin 1984	A re-analysis of three RCTs (Millar 1973, Bates 1978, Paty 1978) on PUFA supplementation in relapsing remitting MS.
Ehrentheil 1952	Uncontrolled pre-post study.
Fitzgerald 1987	Uncontrolled pre-post study.
Fleming 2000	Uncontrolled pre-post study.
Gallai 1995	Open label study with healthy controls and only biochemical outcomes.
Goldberg 1986	Uncontrolled pre-post study.
Hewson 1984	Case-control study, biochemical outcomes.

Characteristics of excluded studies

Horrobin 1979	Uncontrolled pre-post study.
Jensen 1986	Open label uncontrolled study, biochemical outcomes.
Kira 1994	Open label uncontrolled study.
Lakatos 2000	RCT on alfacalcidol (alfa-D3) supplementation to prevent osteoporosis in patients treated with corticosteroids (MS among other diseases).
Liversedge 1977	Uncontrolled pre-post study.
Mahon 2003	RCT but only biochemical outcomes - short term effect of vitamin D supplementation on serum level of vitamin D and on selected cytokines.
Mai 1990	Open label uncontrolled study, biochemical outcomes.
Meyer-Rienecker 1976	Uncontrolled pre-post study.
Munger 2004	Nurses' Health Cohort Study - association between the risk of developing MS and the combined amount of vitamin D intake from food and from supplements.
Nordvik 2000	Uncontrolled pre-post study. Effect of vitamin D could not be separated from that of other concomitant treatments.
Odinak 2002	Retrospective case-control study.
Paty 1975	RCT. Only laboratory measures of treatment effect are reported - plasma levels of linoleic acid after oral supplementation in 83 participants.
Rosnowska 1980	Uncontrolled pre-post study, biochemical outcomes only.
Schultz 1984	Cross-over study, only biochemical outcome.
Schwarz 1970	Case-series.
Shenton 1975	Uncontrolled pre-post study, biochemical outcomes only.
Swank 1990	Qualitative prospective study.
Wade 2002	RCT . Effect of vitamin B12 could not be separated from that of other concomitant treatments.
Wingerchuk 2005	Uncontrolled pre-post study.
Yadav 2005	RCT. Only laboratory measures of treatment effect are reported - pharmacokinetics and tolerability of 14 days oral lipoic acid in 37 participants.
Zhang 2000	Cohort study - association between the risk of developing MS and the amount of dietary fat intake.
Zhang 2001	Cohort study - association between the risk of developing MS and the combined amount of carotenoids, vitamin C and vitamin E intake from food and from supplements.

Characteristics of ongoing studies

Study	Bourdette
Trial name or title	Natural Antioxidants in the Treatment of Multiple Sclerosis
Participants	MS; inclusion criteria not specified
Interventions	three natural antioxidant regimens for their potential as treatments for MS: Ginkgo biloba, alpha-lipoic acid/essential fatty acids, and vitamin E/selenium

Characteristics of ongoing studies

Outcomes	Effectiveness at suppressing EAE and decreasing markers of oxidative injury in patients with MS.
Starting date	September 1999
Contact information	Dr. Dennis Bourdette, Principal Investigator, VA Medical Center-Brooklyn
	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00010842

TABLAS ADICIONALES**Table 01 Search strategy for MEDLINE (PUBMED)**

Line number	Search terms
1	Multiple Sclerosis[MESH]
2	Myelitis, Transverse[MESH:noexp]
3	Demyelinating Diseases[MESH:noexp]
4	Encephalomyelitis, Acute Disseminated[MESH]
5	"multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR "neuromyelitis optica" Field: Title/Abstract
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR 5
7	"Clinical Trial"[Publication Type]
8	randomized Field: Title/Abstract
9	placebo Field: Title/Abstract
10	"drug therapy"[Subheading]
11	randomly Field: Title/Abstract
12	trial Field: Title/Abstract
13	groups Field: Title/Abstract
14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#6 AND #14
16	"Eating"[MeSH]
17	"Nutrition"[MeSH]
18	"Diet"[MeSH]
19	"Diet Therapy"[MeSH]
20	"diet therapy"[Subheading]
21	"Food and Beverages"[MeSH]
22	"Lipids"[MeSH]
23	"Vitamins"[MeSH] OR "Vitamin B Complex"[MeSH]
24	"Vitamin E"[MeSH]
25	"Vitamin K"[MeSH]
26	"Vitamin U"[MeSH]

Table 01 Search strategy for MEDLINE (PUBMED)

27	"Vitamin A"[MeSH]
28	"Ascorbic Acid"[MeSH]
29	"Minerals"[MeSH]
30	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	diet* OR nutri* OR eat* OR food* OR Beverage* Field: Text Word
32	lipid* OR fat OR fats OR fatten* OR oil* OR margarin* OR butter OR cheese* OR dairy OR egg* Field: Text Word
33	fiber* OR fibre* OR vegetable* OR nut OR nuts OR seed* OR spice* Field: Text Word
34	barley OR wheat OR rice OR corn OR bread OR cereal* OR vitamin* OR mineral* OR selenium OR ginkgo-biloba OR anthocyan* Field:Text Word
35	"Fatty Acids, Omega-3"[MeSH] OR "Fatty Acids, Omega-6"[MeSH]
36	"fatty acid*" or omega-3 or "omega 3" or omega-6 or "omega 6" or PUFA or EPA or E-EPA or DHA or DPA or ALA Field: Title/Abstract
37	n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid" Field: Title/Abstract
38	n-3-fatty-acid* or "n-3 fatty acid*" or n-6-fatty-acid* or "n-6 fatty acid*" or "linseed oil" or "flaxseed oil" or "fish oil" or "salmon oil" or "cod liver oil" Field: Title/Abstract
39	"eicosapentanoic acid*" or "docosahexanoic acid*" or "dosapentanoic acid*" or "alpha-linolenic acid*" or "ethyl-eicosapentanoic acid*" Field: Title/Abstract
40	"Kousmine Diet" OR "Gluten Free Diet" OR "Hebener diet" OR "Allergen Free Diet" OR " Raw Food Evers Diet" Field: Title/Abstract
41	"MacDougal Diet" OR "Evening Primrose oil" OR "Cambridge diet" OR "Liquid Diet*" OR "Sucrose free diet" OR "Tobacco Free Diet" Field: Title/Abstract
42	"Cerebrosides"[MeSH] OR CEREBROSIDES Field: Title/Abstract
43	"Pectins"[MeSH] OR Pectins* Field: Title/Abstract
44	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43
45	#30 OR #44
46	#15 AND #45
47	"Animals"[MeSH]
48	"Humans"[MeSH]
49	#47 NOT (#47 AND #48)
50	#46 NOT #49

CARÁTULA

Titulo	Intervenciones dietéticas para la esclerosis múltiple
Autor(es)	Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C, McDowell N, Brait L, Lupo D, Filippini G
Contribución de los autores	<p>La idea inicial provino de los consumidores del Grupo Cochrane de Revisión de EM (MS Cochrane Review Group) y luego los miembros del mismo grupo la desarrollaron aún más.</p> <p>M. Farinotti, S. Simi, N. McDowell, L. Brait, y D. Lupo desarrollaron el proyecto y formularon el protocolo.</p> <p>M. Farinotti, S. Simi, N. McDowell, y L. Brait inspeccionaron las referencias halladas mediante la estrategia de búsqueda y decidieron sobre los artículos a recuperar.</p> <p>M. Farinotti and S. Simi evaluaron la pertinencia y calidad de los artículos hallados, extrajeron los datos, coordinaron la revisión, analizaron los resultados y redactaron el texto.</p> <p>C. Di Pietrantonj realizó el análisis estadístico y colaboró en la interpretación de los datos.</p> <p>N. McDowell, L. Brait, and D. Lupo examinaron los borradores del texto.</p> <p>G. Filippini colaboró en el diseño del protocolo, la interpretación de los datos y la redacción de la revisión.</p>
Número de protocolo publicado inicialmente	2003/2
Número de revisión publicada inicialmente	2007/1
Fecha de la modificación más reciente"	26 octubre 2006
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	21 octubre 2006
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	14 marzo 2006
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información

Dirección de contacto	Mariangela Farinotti S.O. Neuroepidemiologia Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta via Celoria 11 Milano (MI) 20133 ITALY Teléfono: +39 02-2394 2381 E-mail: farinotti@istituto-besta.it Facsimile: +39 02706382217
Número de la Cochrane Library	CD004192-ES
Grupo editorial	Cochrane Multiple Sclerosis Group
Código del grupo editorial	HM-MS

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 AGPI: ácido linoleico untado (11 a 23 g/día) comparado con ácido oleico

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Pacientes con evolución a los 24 meses	3	144	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	1.01 [0.59, 1.71]
02 Pacientes con EM con RR con 1 a 2 recurrencias a los 24 meses	3	132	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	1.29 [0.90, 1.83]
03 Pacientes con EM con RR con 3 o más recurrencias a los 24 meses	3	132	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.59 [0.29, 1.21]
04 Tasa de recurrencia a los 24 meses en los pacientes con EM con RR	3		DMP (efectos aleatorios) IC del 95%	0.79 [0.63, 1.00]
05 Gravedad de la recurrencia en los pacientes con EM con RR	3	151	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-11.92 [-21.31, -2.53]

02 AGPI: cápsulas con ácido linoleico (2,9 a 3,4 g/día) comparado con ácido oleico

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Pacientes con evolución a los 24 meses	1	65	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.78 [0.43, 1.42]
02 Pacientes con EM con RR con 1 o más recurrencias a los 24 meses	1	58	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	1.14 [0.88, 1.46]
03 Tasa de recurrencia a los 24 meses en los pacientes con EM con RR	1		rr (efectos aleatorios) IC del 95%	0.83 [0.62, 1.12]

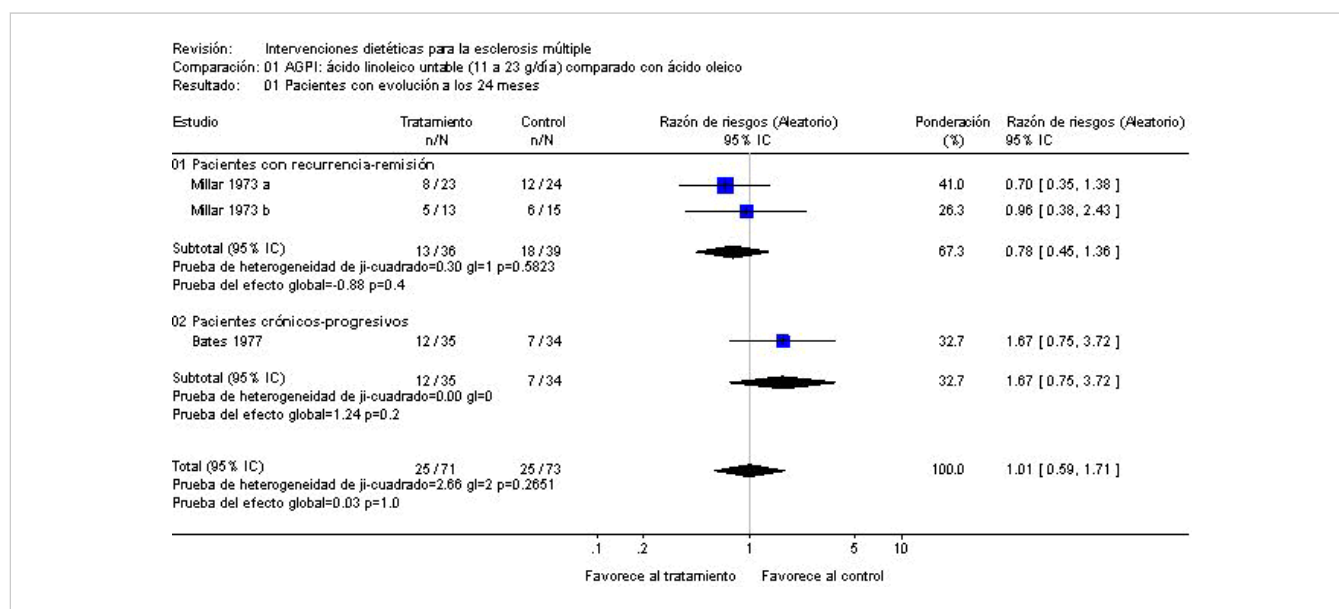
03 AGPI: cápsulas de aceite de pescado con ácido eicosapentaenoico + ácido docosahexaenoico comparado con ácido oleico para la EM con RR

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Pacientes con evolución			Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	Subtotales únicamente
03 Pacientes con 1 o más recurrencias a los 12 meses	1	28	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.60 [0.18, 2.04]

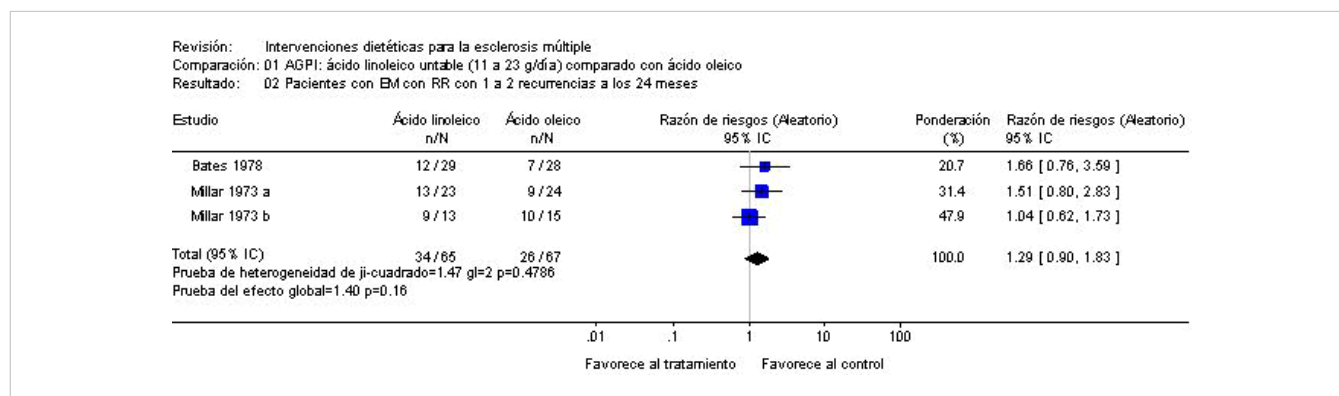
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 AGPI: ácido linoleico untable (11 a 23 g/día) comparado con ácido oleico

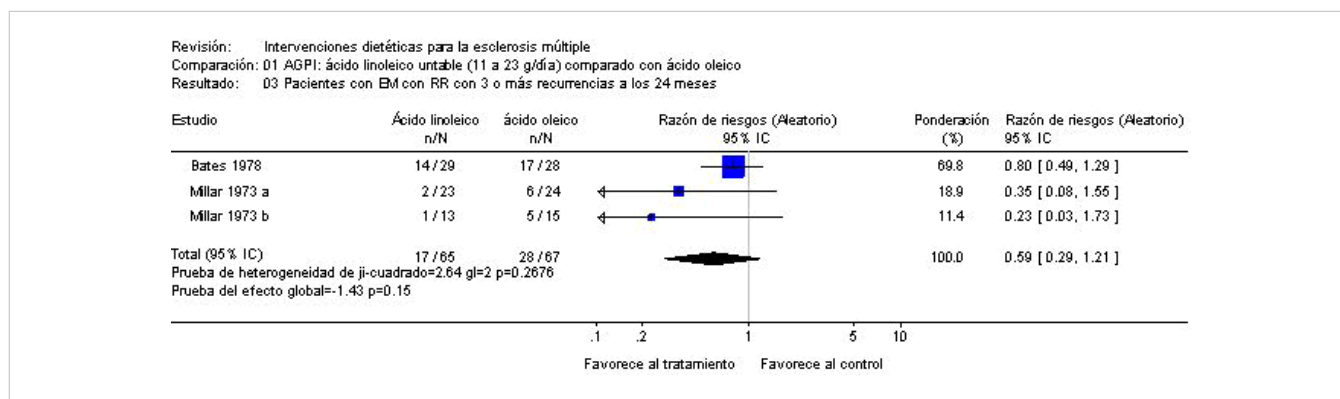
01.01 Pacientes con evolución a los 24 meses



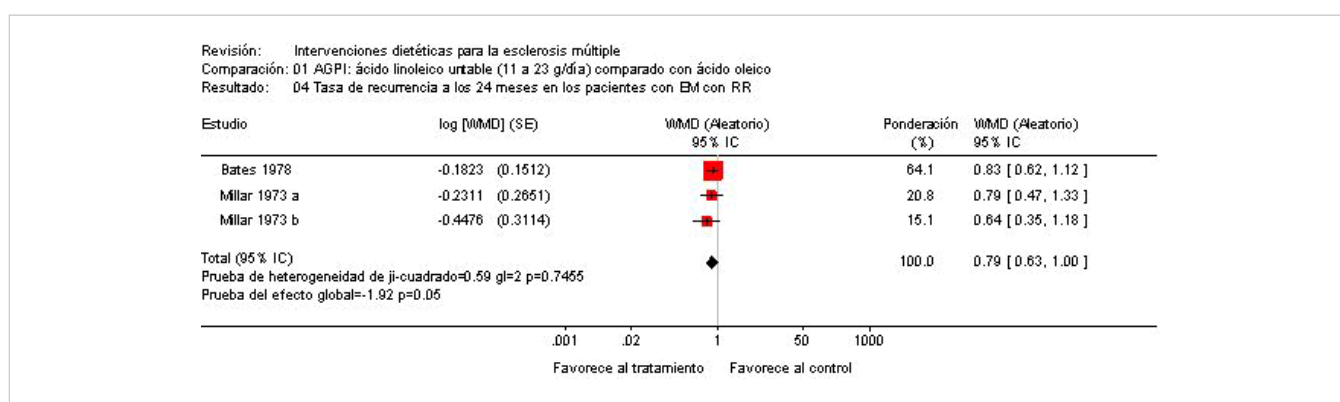
01.02 Pacientes con EM con RR con 1 a 2 recurrencias a los 24 meses



01.03 Pacientes con EM con RR con 3 o más recurrencias a los 24 meses



01.04 Tasa de recurrencia a los 24 meses en los pacientes con EM con RR



01.05 Gravedad de la recurrencia en los pacientes con EM con RR

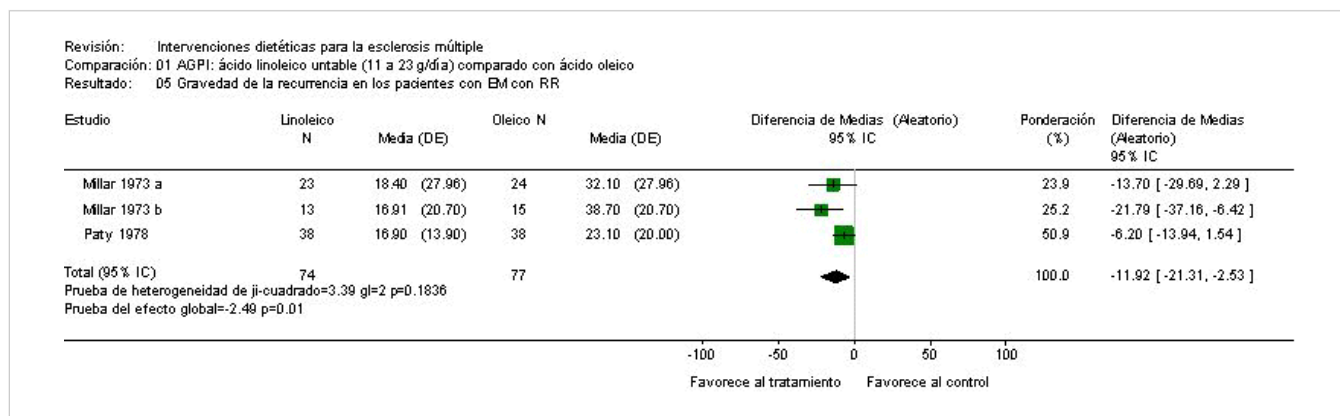
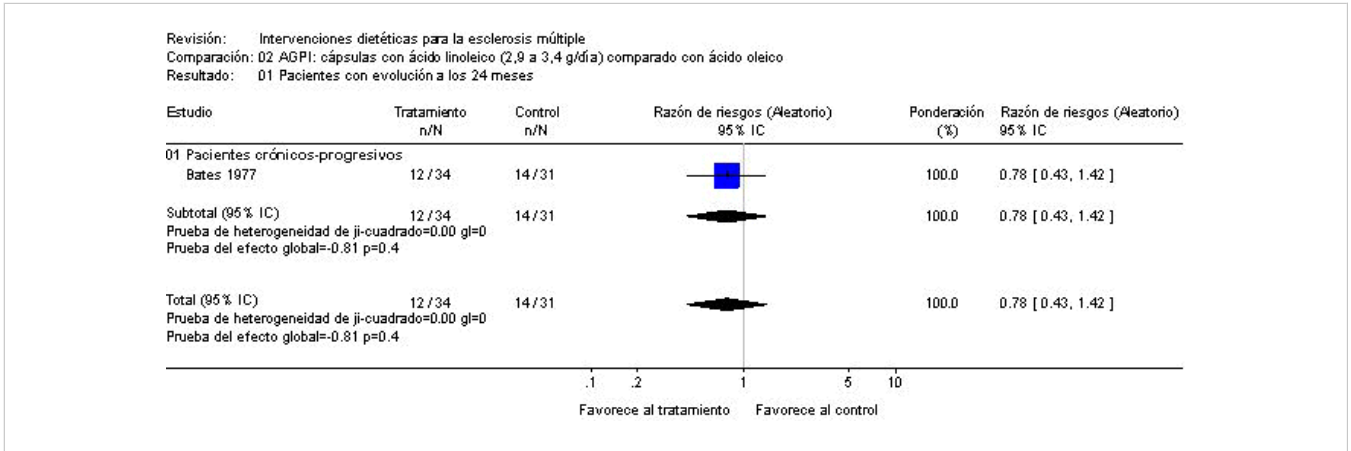
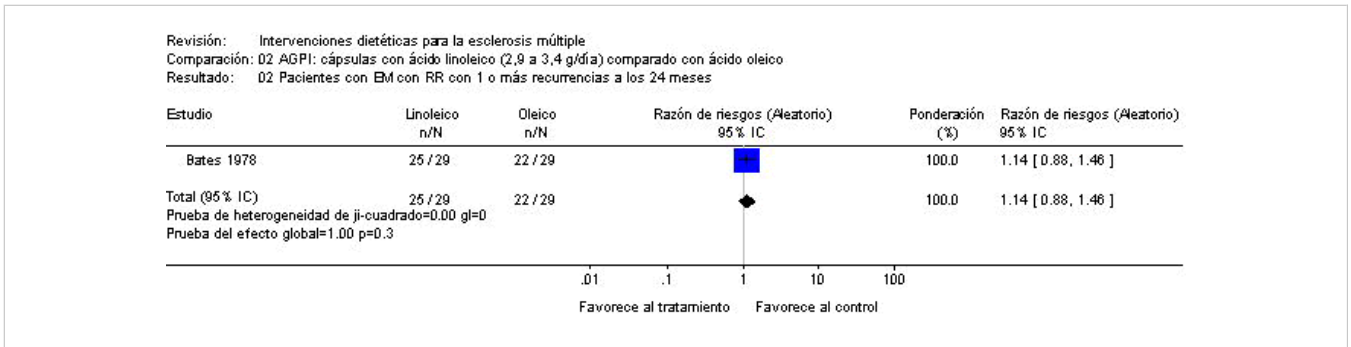


Fig. 02 AGPI: cápsulas con ácido linoleico (2,9 a 3,4 g/día) comparado con ácido oleico

02.01 Pacientes con evolución a los 24 meses



02.02 Pacientes con EM con RR con 1 o más recurrencias a los 24 meses



02.03 Tasa de recurrencia a los 24 meses en los pacientes con EM con RR

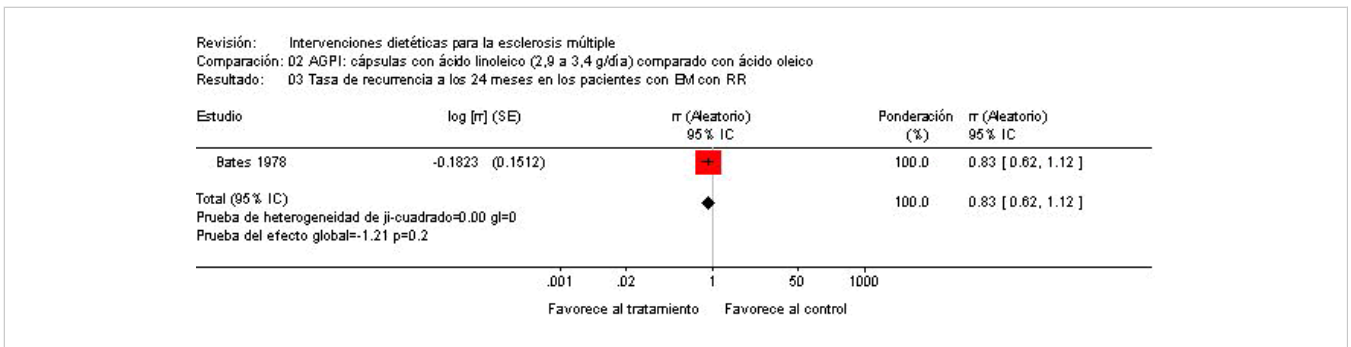
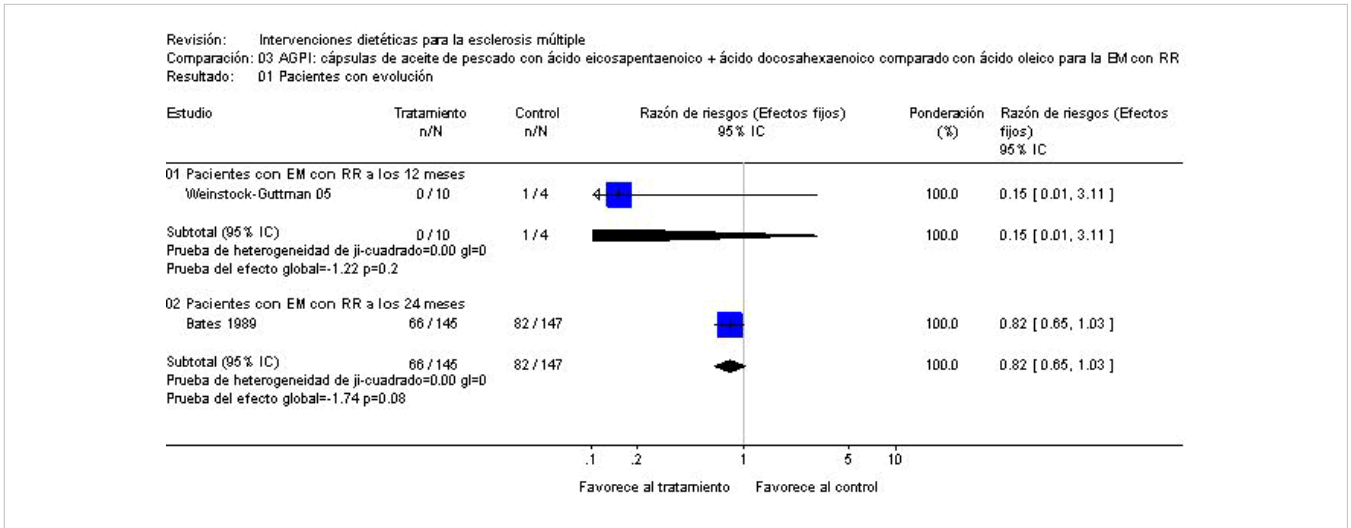


Fig. 03 AGPI: cápsulas de aceite de pescado con ácido eicosapentaenoico + ácido docosahexaenoico comparado con ácido oleico para la EM con RR

03.01 Pacientes con evolución



03.03 Pacientes con 1 o más recurrencias a los 12 meses

