

**“INFLUENCIA DE LA DIETA EN
LA ETIOPATOGENIA Y
DESARROLLO DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE”
TRABAJO FIN DE GRADO EN
NUTRICIÓN HUMANA Y
DIETÉTICA**

Autora: Isabel Bustamante de Garnica

Tutora: Dra. Rocío González Leal / Dra. Luisa Solano

Curso: 2020/21

ÍNDICE

	Nº página
1. Resumen	4
2. Abstract	4
3. Introducción	6
4. Objetivos	8
5. Justificación	9
6. Metodología	14
7. Marco teórico	18
8. Implicación de mejora para investigación en nutrición	33
9. Conclusiones	35
10. Referencias bibliográficas	36

1. RESUMEN

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central, que produce una importante discapacidad a medio-largo plazo en aquellas personas que la sufren. Su etiología es desconocida, si bien se conocen ciertos factores que influyen en el desarrollo y posterior progreso de la enfermedad, algunos de los cuales son factores dietéticos. A pesar de ello, los tratamientos clásicos de la enfermedad se han basado en la terapia farmacológica, sin que se le haya otorgado apenas importancia a la dieta que debe seguir el paciente.

Este trabajo de fin de grado se ha basado en realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de los artículos de los últimos 5 años publicados en diversas bases de datos científica acerca de la influencia de la dieta en la esclerosis múltiple. Se ha estudiado el efecto de múltiples nutrientes en la enfermedad, entre los que destacan vitaminas, minerales y ácidos grasos, al igual que se ha valorado la alteración de la microbiota como factor etiológico y de progresión en la esclerosis múltiple. También se ha valorado el efecto de algunas dietas, como la mediterránea, sin gluten, paleo o incluso dieta occidental.

Se ha concluido que una dieta con mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente del grupo ω -3, alimentos ricos en fibra, aceite de oliva virgen extra y vitamina D podría tener un efecto beneficioso en pacientes con esta enfermedad desmielinizante. Así mismo se debe asegurar que los pacientes no tengan ninguna carencia a nivel nutricional debido a una dieta inadecuada que pueda empeorar su sintomatología o acelerar la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, desmielinizante, sistema nervioso central, dieta, nutriente

2. ABSTRACT

Multiple sclerosis is the most common demyelinating disease of the central nervous system, which produces a significant medium-long-term disability in those who suffer from it. Its etiology is unknown, although certain factors that have influence on the development and subsequent progress of the disease are well known. Some of these factors are dietary factors. Despite this, classic treatments of the disease have been based only on pharmacological therapy, with little importance being given to the diet the patient must follow.

This final degree project has been based on an exhaustive bibliographic review of articles on the influence of diet on multiple sclerosis, published in various scientific databases during the last 5 years. The effect of multiple nutrients on the disease have been studied, among which vitamins, minerals and fatty acids stand out, as well as the alteration of the microbiota as an etiological and

progression factor in multiple sclerosis. The effect of some diets, such as the Mediterranean, gluten-free, paleo or even western diets have also been evaluated.

As a conclusion, a diet with a higher intake of polyunsaturated fatty acids, especially of the ω -3 group, foods rich in fiber, extra virgin olive oil and vitamin D could have a beneficial effect in patients with this demyelinating disease. Likewise, it must be ensured that patients do not have any nutritional deficiency due to an inadequate diet that can worsen their symptoms or accelerate the progression of the disease.

Keywords: Multiple sclerosis, demyelinating, central nervous system, diet, nutrient

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central humano y supone la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica en la que se produce inflamación, desmielinización, pérdida axonal, atrofia neuronal y destrucción estructural. Comienza entre los 20-40 años y afecta a las mujeres hasta 3 veces más que a los hombres.

Según un estudio de A. Vidal-Jordana y X. Montalbán (1), la “prevalencia media global de la EM es de 33 casos por cada 100.000 personas, pero con una gran variedad entre los distintos países. La mayor prevalencia se encuentra en Norte América y en Europa (con una prevalencia de 140 y 108 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente), mientras que la menor prevalencia se produce en Asia y África subsahariana (con una prevalencia de 2.2 y 2.1 casos por cada 100.000 habitantes)”.

La etiología última de la EM no se conoce. Se trata de una enfermedad multifactorial, de origen autoinmune que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos sobre quienes varios factores ambientales, como la exposición al virus de Epstein-Barr, el tabaco, el Índice de Masa Corporal (IMC) alto en la adolescencia o los niveles de vitamina D, que podrían influir en el desarrollo de la patología. Así mismo, existen otros factores, como el tabaco o los niveles de vitamina D, que se piensa están implicados también en la progresión de la enfermedad (2).

Los síntomas de la enfermedad son variables en función del área del sistema nervioso que esté afectada, entre las que pueden incluirse la debilidad o parálisis de las extremidades, alteraciones sensitivas, problemas visuales, alteraciones del lenguaje e incluso de la deglución. Algunos de estos síntomas pueden mejorar a lo largo del tiempo o producirse nuevos síntomas, como en las formas remitentes-recurrentes, o, por el contrario, existir un empeoramiento progresivo, típico de las formas progresivas, siendo causa de una importante discapacidad. No en vano se le denomina la enfermedad de las mil caras ya que las manifestaciones clínicas son muy diversas.

Los diversos tratamientos farmacológicos han alterado la historia natural de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo la discapacidad. Sin embargo, en la actualidad, no existe un tratamiento curativo. Además, no se ha prestado especial atención a la dieta seguida por los pacientes más allá de intentar que llevaran una dieta saludable, pero no se ha utilizado la dieta como terapia adyuvante al tratamiento farmacológico.

Este trabajo fin de grado (TFG) se basa en una revisión bibliográfica que pretende clarificar el papel de la dieta tanto en la etiopatogenia como en el posterior desarrollo de la enfermedad, de cara a poder realizar una intervención nutricional guiada por dietistas-nutricionistas (D-N) que sirvan como terapia coadyuvante a los tratamientos farmacológicos clásicos.

Así mismo, se disminuirá la posibilidad de que los pacientes caigan en dietas sin fundamento científico que puedan incluso empeorar su situación clínica al tratarse de dietas restrictivas o con carencias nutricionales.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la influencia de la dieta en la etiopatogenia de la EM, así como en el desarrollo de la sintomatología y posterior discapacidad, de cara a poder mejorar la evolución de los pacientes afectados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudiar los posibles factores dietéticos implicados en las enfermedades autoinmunes.

Identificar los factores que pueden llevar a la disbiosis intestinal que originan una inflamación crónica.

Valorar la intervención nutricional como tratamiento coadyuvante de las terapias clásicas en la EM.

Justificar la importancia del dietista-nutricionista, en el tratamiento terapéutico dietético de EM en equipos multidisciplinares.

4. JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha mencionado, la EM es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (3). Se trata de una patología autoinmune de origen multifactorial, degenerativa y sin tratamiento curativo en la actualidad.

A pesar de que la patogenia de la EM no se conoce con exactitud, se trata de una patología autoinmune que ocurre en individuos genéticamente predispuestos que se encuentran en un ambiente adecuado.

Las lesiones de EM son lesiones desmielinizantes, formadas principalmente por linfocitos T y macrófagos. Se ha demostrado que los linfocitos B activan los linfocitos T proinflamatorios (4).

Existen varias formas fenotípicas basadas en el inicio y la evolución de la enfermedad, en función de los síntomas que se produzcan.

La forma Remitente-Recurrente (RR) cursa de forma general con brotes y puede existir una recuperación parcial o total entre ellos. Esta forma afecta a un 85% de la población con EM al inicio.

Se denomina brote a los síntomas que sufre un paciente debido a la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes o bien por activación de una lesión previamente existente. Estos síntomas son muy variados, desde una hipoestesia o falta de sensibilidad a una paresia o debilidad de una extremidad. Habitualmente duran más de 24 horas y pueden tardar hasta semanas en recuperarse o quedar secuelas de forma permanente (1)(3).

La forma Secundaria-Progresiva (SP) ocurre en pacientes que sufren un empeoramiento progresivo sin brotes tras unos años en fase RR, ocurriendo formas de enfermedad más graves y discapacitantes (1)(3).

La forma Primaria Progresiva (PP) ocurre hasta en un 15% de los pacientes con EM y se produce en aquellos pacientes que sufren un inicio insidioso con un empeoramiento lentamente progresivo desde el inicio, sin que hayan existido brotes (1)(3).

Así mismo, existe una última forma de presentación clínica que es el Síndrome Cínico Aislado (CIS), que son pacientes que han sufrido un cuadro sugerente de EM, pero no cumplen todos los criterios de diagnóstico, pudiendo evolucionar o no a una EM (1)(3).

La inflamación ocurre en casos de lesiones focales o brotes, mientras que la neurodegeneración es responsable de la discapacidad y de la atrofia cerebral (4).

Las manifestaciones clínicas son muy variables, en función de dónde se hayan producido las lesiones desmielinizantes. Pueden producir alteraciones visuales (como diplopía o neuritis óptica, que conlleva una pérdida de agudeza visual), alteraciones en el lenguaje (afasia), alteraciones en la pronunciación del lenguaje (disartria), alteraciones motoras (pérdida de fuerza), alteraciones sensitivas (pérdida de sensibilidad o sensibilidad aumentada dolorosa), temblor, pérdida de memoria, falta de atención, inestabilidad, dolor neuropático incoercible, fatiga, disminución de la respiración, crisis epilépticas, alteraciones en los esfínteres urinario e intestinal... La lista de síntomas es muy extensa y son variables entre los distintos pacientes, incluso ir variando dentro de cada paciente en función de la evolución de la enfermedad y de la localización de las lesiones desmielinizantes (1)(3).

El diagnóstico se realiza mediante la clínica que ha presentado el paciente y una serie de criterios radiológicos en resonancia magnética que muestran diseminación de las lesiones desmielinizantes a lo largo del tiempo y en distintas zonas del sistema nervioso central, ya que no existe una prueba diagnóstica específica.

Hasta hace unos años el paciente tenía que sufrir al menos 2 brotes para poderse realizar el diagnóstico, pero tras el cambio de criterios diagnósticos en la actualidad es posible realizar el diagnóstico tras un primer episodio clínico en muchos casos (1)(3).

El cambio en los criterios diagnósticos, instaurándose los criterios de Mc Donald y la mejora en el acceso para realizar pruebas de resonancia magnética han permitido realizar el diagnóstico de la EM de forma mucho más precoz, evitando la demora en el inicio de los tratamientos farmacológicos (1)(3).

En los últimos años, gracias a los nuevos avances farmacológicos, se ha conseguido cambiar la historia natural de la enfermedad para intentar ralentizar el avance de la enfermedad, así como disminuir la discapacidad a largo plazo (5). Previo a estos tratamientos, la historia natural de la enfermedad se asociaba con una progresión continua de la discapacidad que hacía al paciente dependiente para todas sus actividades de la vida diaria.

Los tratamientos farmacológicos actuales o terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) han conseguido modificar esta evolución de la enfermedad, mediante la reducción de la sintomatología, la reducción de las lesiones a nivel radiológico y la disminución de la atrofia cerebral (1)(3), si bien no están exentos de riesgo de variados efectos secundarios.

Estos efectos abarcan desde el síndrome pseudogripal y las alteraciones dermatológicas en el punto de inyección en los clásicos inmunomoduladores subcutáneos hasta la leucoencefalopatía multifocal progresiva o los efectos autoinmunes tiroideos o plaquetarios de los anticuerpos monoclonales. Por ello se debe elegir de forma conjunta con el paciente aquel tratamiento con mejor perfil riesgo-beneficio en función de cada caso de forma individualizada (1).

De forma clásica, todos los esfuerzos de los neurólogos se han centrado en los tratamientos farmacológicos, así como en promover el ejercicio físico en la medida de lo posible. Sin embargo, nunca se le había otorgado especial importancia a la dieta de los pacientes más allá de que llevaran una dieta lo más saludable posible evitando el sobrepeso para mejorar la movilidad, pero sin dar unas pautas claras al respecto.

Existen diversas causas para esto, pero la más común es la falta de conocimiento de los profesionales sanitarios acerca de la importancia de la dieta en la etiopatogenia y posterior desarrollo de la enfermedad. Por ese motivo, en la consulta solo se mencionan los tratamientos farmacológicos, pero no se suele hacer referencia a la importancia de la dieta ni el profesional es capaz de dar respuesta a las preguntas planteadas por los pacientes.

En la consulta de neurología es habitual pedir los niveles de vitamina D, ya que está implicada en la etiopatogenia y evolución de la enfermedad (2). Lo habitual es valorar los niveles de dicha vitamina a través de una analítica y se pauta si es necesario, pero no se indaga la causa de por qué está baja, si es por falta de ingesta, por problemas de absorción o por cualquier otra causa, con lo que no se llega al origen del problema y solo se trata de poner un parche. Es decir, no se lleva a cabo una intervención nutricional adecuada, sino que se limitan a evitar un déficit de la vitamina. Al igual que ocurre con la vitamina D, pasa con otros micronutrientes.

Por desgracia, los equipos multidisciplinares de las Unidades de Esclerosis Múltiple no cuentan con D-N que puedan realizar una valoración adecuada e intervención en caso de ser necesario. Estas unidades suelen estar compuestas de neurólogos, neuropsicólogos y enfermería especializada en los tratamientos farmacológicos, pero sin un conocimiento adecuado a nivel nutricional. Únicamente se dan algunas pautas en tratamientos que precisan una ingesta de alimentos ricos en grasas saludables para disminuir los efectos secundarios que producen, pero no se le da importancia a nivel de la evolución de la enfermedad ni de mejora de algunos síntomas, como ocurre con la fatiga.

Afortunadamente, cada vez se es más consciente a nivel de la importancia de la dieta, no sólo a nivel científico sino también entre los pacientes. Sin embargo, a pesar de ser conocida esta importancia, no existe un consenso claro acerca de las pautas dietéticas que hay que seguir por lo que muchos de los pacientes no siempre siguen pautas dietéticas adecuadas, se basan en dietas “de moda” o sin base científica sólida, pudiendo incluso empeorar a nivel de su patología de base.

Tanto los factores dietéticos como el estilo de vida inciden de forma significativa en la etiopatogenia y desarrollo de la enfermedad, ya que pueden modificar y modular el estado inflamatorio que se produce en la EM, tanto en los casos de formas recurrentes-remitentes como en las formas progresivas.

Las dietas occidentales típicamente hipercalóricas, el exceso de sal, las bebidas azucaradas, el exceso de grasas saturadas, la ingesta excesiva de azúcar, la escasa ingesta de proteína vegetal o de fibra crean un entorno proinflamatorio que puede alterar o empeorar el curso de la EM. Así mismo, todos estos factores pueden producir una disbiosis que alteren la microbiota intestinal, por lo que se puede ver afectada la absorción de algunos nutrientes, la función de barrera intestinal así como la función inmunológica (6).

El sistema nervioso central y el intestino están conectados mediante el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema inmune y por los procesos metabólicos de la microbiota intestinal (6). Por ello, cada vez cobra más importancia el denominado eje intestino-cerebro.

La composición de la microbiota intestinal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, ya que las diferentes bacterias promueven o disminuyen la inflamación, mediante la regulación de las citoquinas proinflamatorias secretadas por células mononucleares y mediante la regulación de la diferenciación de células T (7).

La alteración de la microbiota causa un desequilibrio entre sus colonias, produciéndose una disbiosis intestinal, o alteración en la homeostasis de la microbiota. Dicha disbiosis produce una disrupción de la barrera intestinal, lo que produce un paso de sustancias exógenas a la sangre, produciendo una endotoxemia. La endotoxemia conlleva una producción de citoquinas inflamatorias que producen inflamación sistémica e intestinal, así como neuro inflamación, alterándose el eje intestino-cerebro. Por el contrario, una microbiota intestinal sana puede disminuir los procesos inflamatorios mediante la producción de moléculas antiinflamatorias (8).

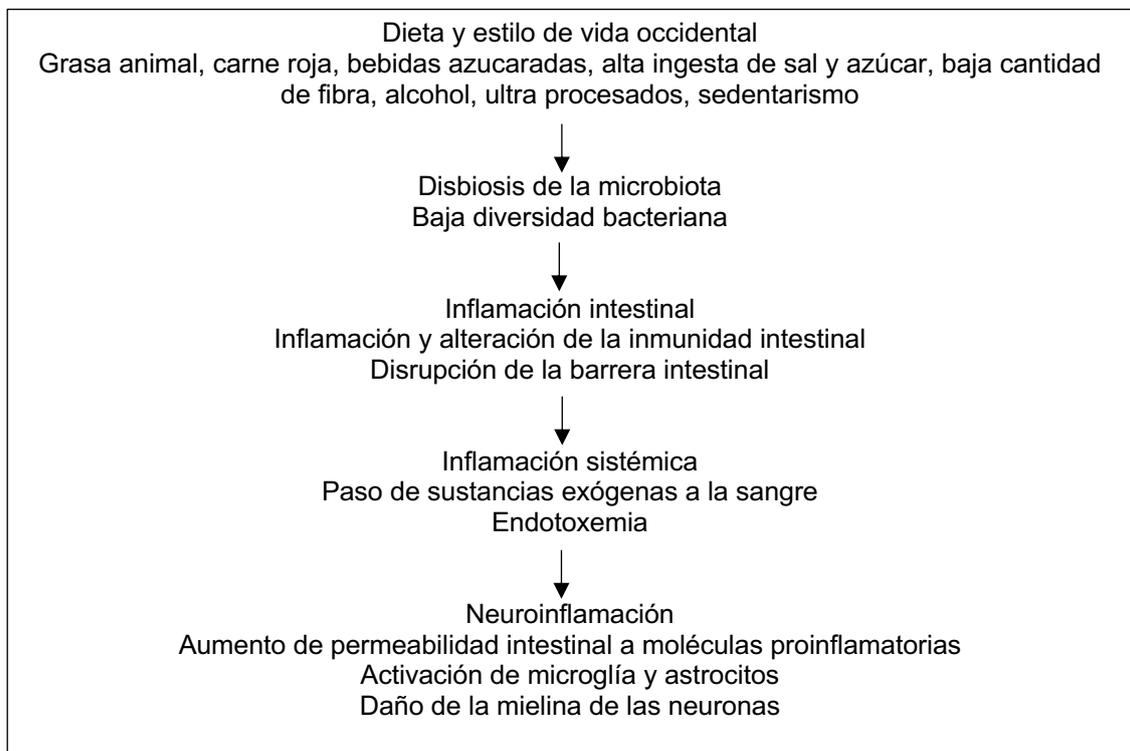


Figura 1. La ruta de la dieta a la neuroinflamación a través de la disbiosis intestinal. Adaptado de Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):75–91.

Los alimentos no dañan la microbiota del huésped *per se* siempre que estén en su forma natural, no estén procesados o adulterados y se digieran de forma correcta. Sin embargo, los alimentos procesados muchas veces contienen aditivos, sabores artificiales, conservantes o incluso contaminantes, como pesticidas, metales pesados o herbicidas. Algunos de estos aditivos pueden producir un efecto deletéreo en la microbiota intestinal (8).

Algunos emulsificantes, como la carboximetilcelulosa o el polisorbato, pueden disminuir la diversidad de la microbiota intestinal y producir una reducción en el grosor de la cama mucosa intestinal. Por otra parte, algunos edulcorantes, como la sacarina y el aspartamo, pueden tener un efecto bacterioestático y pueden cambiar la composición de la microbiota. Los insecticidas organofosforados o los antibióticos pueden producir disbiosis intestinal (8).

También se ha asociado una baja diversidad bacteriana a la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia y al aumento de marcadores inflamatorios (9).

Es importante tener todos estos factores en cuenta para poder revertir la situación de disbiosis e intentar volver a la situación de eubiosis o de equilibrio en la microbiota intestinal, para evitar el efecto proinflamatorio que se produce con la disbiosis.

El enfoque metodológico en el que se centra este trabajo es la revisión bibliográfica, a través de la última evidencia disponible y actualizado en donde se pretende recopilar toda una serie de recomendaciones a nivel de hábitos dietéticos, que ayuden a mejorar la evolución de los pacientes con EM, disminuyan los efectos secundarios de la medicación e incluso permitan la actuación a nivel preventivo en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollarla (especialmente en aquellos que tengan familiares de primer grado afectados).

Es necesario que tanto los pacientes como los profesionales sanitarios conozcan la importancia de mantener unos hábitos alimentarios adecuados a la patología que disminuyan no solo el riesgo de padecerla sino también se ralentice, en la medida de lo posible, la evolución de la enfermedad.

5. METODOLOGÍA

DISEÑO

La realización de este trabajo de fin de grado se basa en una revisión sistemática y análisis bibliográfico de estudios de alta calidad científica acerca de la influencia de la dieta tanto en la patogenia como el posterior desarrollo y evolución de la esclerosis múltiple. La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo desde el mes de enero hasta la primera semana del mes de marzo de 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para poder llevar a cabo esta revisión bibliográfica se han empleado diversas bases de datos bibliográficas, como PubMed, Scopus, CINAHL, Cochrane y Dialnet plus.

Como palabras clave se han usado términos MeSH (Medical Subjects Headings), que son los llamados descriptores en ciencias de la salud. Estos términos forman parte de un lenguaje controlado que reflejan el contenido del texto y ayudan a centrar la búsqueda bibliográfica, ofreciendo unos resultados mucho más precisos de lo que se obtendría empleando el lenguaje natural. En este caso, los MeSH que se han utilizado han sido “nutrition”, “diet” y “multiple sclerosis” en inglés, y los términos “nutrición”, “dieta” y “esclerosis múltiple” en español.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

A la hora de elegir los artículos, se han empleado los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos fechados en los últimos 5 años, es decir, desde el 2016 hasta marzo de 2021.
- Los artículos incluidos debían ser revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o metaanálisis.
- Los artículos debían tener el texto completo.
- Así mismo, se han incluido solo artículos realizados en humanos.
- Los artículos incluidos debían estar escritos en inglés o en español.

Los criterios de exclusión utilizados han sido:

- Artículos previos a 2016

- Editoriales, cartas al director, ensayos en modelos animales o comunicaciones a congresos.
- Artículos en los que solo apareciera el abstract.
- Artículos basados en modelos animales.
- Artículos en idiomas diferentes al inglés o al español.
- Artículos que hacen referencia exclusivamente a otras patologías como ocurre en el caso de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y que se confunden con la patología referida en este trabajo de fin de grado. Estas dos entidades, a pesar de que comparten el término de esclerosis, no comparten ni etiopatogenia, ni sintomatología, ni tratamiento ni pronóstico.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Se ha utilizado AND como operador lógico o booleano en esta búsqueda bibliográfica. Este operador une las palabras de búsqueda para poder acotar resultados. La combinación de este operador junto con los términos MeSH empleados en este trabajo de fin de grado han sido: “diet AND multiple sclerosis” y “nutrition AND multiple sclerosis” en inglés, y “dieta AND esclerosis múltiple” y “nutrición AND esclerosis múltiple” en español.

A continuación, se exponen los resultados de los estudios encontrados en las distintas bases de datos consultadas:

- Pubmed:

Como estrategias de búsqueda se utilizaron los términos “diet AND multiple sclerosis” y “nutrition AND multiple sclerosis”. Tras aplicar los criterios de inclusión se han obtenido un total de 138 artículos. Tras la lectura del título y del abstract y el descarte de los artículos repetidos de otras bases de datos, se han elegido 32 artículos.

La búsqueda con los términos en español “dieta AND esclerosis múltiple” y “nutrición AND esclerosis múltiple” arrojó los mismos resultados que la búsqueda en inglés.

- Scopus:

Como estrategias de búsqueda se utilizaron los términos “diet AND multiple sclerosis” y “nutrition AND multiple sclerosis”. Tras aplicar los criterios de inclusión se han obtenido un total de 74 artículos. Tras la lectura del título y del abstract y el descarte de los artículos repetidos de otras bases de datos, se han elegido 7 artículos.

La búsqueda con los términos en español “dieta AND esclerosis múltiple” y “nutrición AND esclerosis múltiple” arrojó los mismos resultados que la búsqueda en inglés.

- CINAHL:

Como estrategias de búsqueda se utilizaron los términos “diet AND multiple sclerosis” y “nutrition AND multiple sclerosis”. Tras aplicar los criterios de inclusión se han obtenido un total de 54 artículos. Tras la lectura del título y del abstract y el descarte de los artículos repetidos de otras bases de datos, se ha elegido 1 artículo, descartándose el resto.

La búsqueda con los términos en español “dieta AND esclerosis múltiple” y “nutrición AND esclerosis múltiple” arrojó los mismos resultados que la búsqueda en inglés.

- Cochrane:

Como estrategias de búsqueda se utilizaron los términos “diet AND multiple sclerosis” y “nutrition AND multiple sclerosis”. Tras aplicar los criterios de inclusión se han obtenido un total de 4 artículos. Tras la lectura del título y del abstract, se ha elegido 1 artículo, descartándose el resto.

La búsqueda con los términos en español “dieta AND esclerosis múltiple” y “nutrición AND esclerosis múltiple” arrojó los mismos resultados que la búsqueda en inglés.

- Dialnet plus:

Como estrategias de búsqueda se utilizaron los términos “diet AND multiple sclerosis” y “nutrition AND multiple sclerosis”. Tras aplicar los criterios de inclusión se han obtenido un total de 3 artículos. Tras la lectura del título y del abstract, no se ha elegido ningún artículo.

La búsqueda con los términos en español “dieta AND esclerosis múltiple” y “nutrición AND esclerosis múltiple” arrojó los mismos resultados que la búsqueda en inglés.

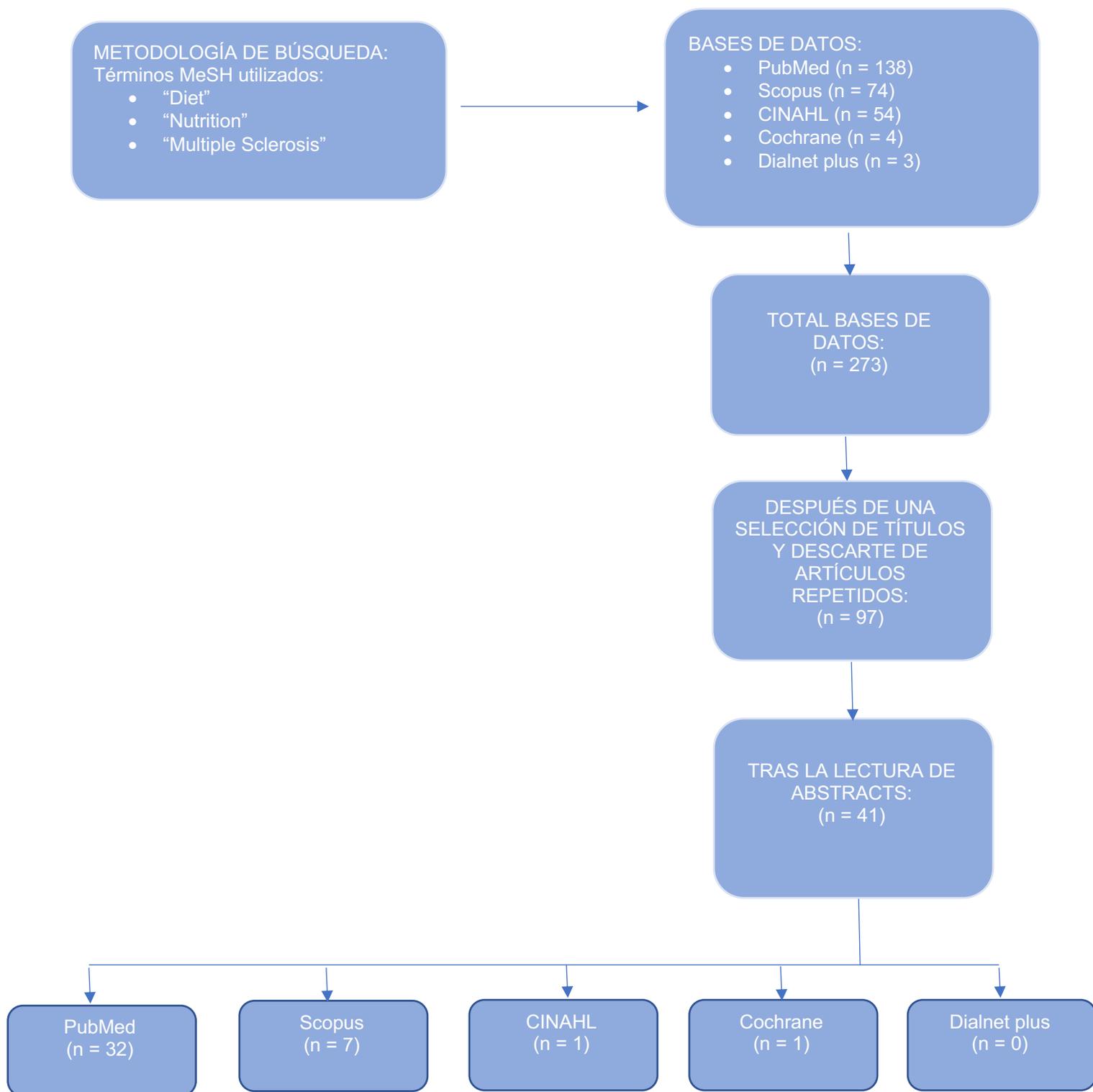


Figura 2. Secuencia de selección de artículos para la revisión bibliográfica

6. MARCO TEÓRICO

A pesar de la ya mencionada falta de conocimiento de los sanitarios en cuanto a la influencia de la dieta en la etiopatogenia y posterior evolución de la esclerosis múltiple (EM), existe una gran evidencia científica que muestra la importancia de una adecuada nutrición en esta enfermedad neurodegenerativa.

La intervención dietética se considera en la actualidad como un factor de estilo de vida que induce importantes cambios metabólicos y efectos beneficiosos en la EM. La variación del estilo de vida puede no sólo reducir los síntomas propios de la enfermedad sino retrasar su inicio o incluso disminuir la tasa de brotes.

Los mecanismos potenciales en los que la calidad de la dieta puede influir en el curso de la EM incluyen cambios epigenéticos en la expresión génica, lo que puede producir una alteración de la regulación de la inflamación.

Así mismo, la calidad de la dieta puede influir también en que existan los nutrientes necesarios para mantener una adecuada estructura neuronal (10). Otros de los mecanismos subyacentes en los efectos beneficiosos de la dieta en la EM incluyen los efectos de la reducción de peso tanto en la discapacidad como en el curso de la enfermedad, así como cambios en la microbiota intestinal (11).

MICROBIOTA INTESTINAL

En los últimos años está cobrando una importancia significativa la microbiota intestinal, ya que forma parte del “eje intestino-cerebro”. Por ello, la alteración en la microbiota intestinal se considera como uno de los factores ambientales que influyen en el desarrollo de una EM, especialmente la existencia de una disbiosis a nivel intestinal (7). La disbiosis intestinal está causada por un desequilibrio de las colonias microbianas del intestino.

Los estudios casos-control que se han realizado muestran diferencias entre la microbiota de las personas afectas con EM frente a los controles. De hecho, se han encontrado niveles más altos de algunas especies como *Akkermansia*, *Clostridiales*, *Firmicutes* y *Methanobrevibacter* en pacientes con EM frente a los pacientes control (7) (9) (12).

Algunas de las principales diferencias observadas se encontraban a nivel taxonómico, sin que hubiese grandes diferencias tanto en la diversidad local (diversidad α) como regional (diversidad γ) de la microbiota (13).

Un estudio de Ventura y col. de 2019 mostró que, a pesar de no encontrar una diferencia significativa en la diversidad α (diversidad local) entre pacientes de origen caucásico, hispano o afroamericano, sí que se observó un aumento de *Clostridiales* en pacientes con EM, independientemente de su etnia (14).

En los afectos de EM también se ha observado una disminución de bacterias estimulantes de linfocitos antiinflamatorios, un aumento de linfocitos Th₁₇ (proinflamatorios), disminución de filos *Bacteroidetes* y *Prevotella*, así como una diferencia entre las bacterias que afectaban al metabolismo del glutathione (7) (12) (15).

Pero no solo se observan diferencias en la microbiota intestinal en la etiopatogenia de la enfermedad. Los fármacos modificadores de la enfermedad (DMT), en especial el dimetilfumarato (Tecfidera®), que se utilizan para tratar a los pacientes con EM para disminuir tanto los brotes como la discapacidad a largo plazo también afectan a la microbiota. Se ha observado que existe un aumento de *Prevotella* y *Lactobacillae*, así como una disminución de *Clostridiales* y *Akkermansia*, lo que hace que disminuya el fenotipo proinflamatorio en células mononucleares periféricas (7).

Se ha comprobado que se puede modificar la microbiota de los pacientes afectos mediante algunas intervenciones dietéticas. Por ejemplo, se ha observado un incremento de *Firmicutes* tras seguir una dieta vegana (9) o realizar ayuno intermitente (7), mientras que dicho ayuno también mostró un aumento de *Lactobacillae* y *Prevotella* en ratones afectos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). La EAE es un modelo animal experimental que intenta simular a la EM al producir inflamación, desmielinización y pérdida axonal del sistema nervioso central del animal.

Debido a estos hallazgos en la microbiota intestinal de afectos de EM, se está investigando la posibilidad de realizar tratamientos probióticos que modifiquen dicha microbiota intestinal en pacientes con enfermedades desmielinizantes (7). Se ha valorado que algunos probióticos como *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium lactis*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum*, pueden mejorar la microbiota (16).

VITAMINAS

Otro de los factores más importantes en el desarrollo y posterior evolución de la EM es la vitamina D. Se ha observado que la latitud geográfica es un factor muy relacionado con la morbilidad de la EM, siendo la prevalencia de EM mayor a mayor latitud. La mayor latitud se asociaba con una disminución de la exposición solar, así como unos niveles más bajos de vitamina D (17). Por esta razón, una de las teorías que se contemplan en la etiopatogenia de esta enfermedad es la "teoría

de los Vikingos". Esta teoría fue propuesta por Charles Poser en 1995, en donde se postulaba que la enfermedad era más frecuente en pacientes con antecedentes escandinavos, que se habrían extendido mediante las invasiones vikingas y posteriores migraciones poblacionales (18).

Sin embargo, existen otros factores adicionales que pueden influir en esta teoría ya que la EM tiene una alta prevalencia (que va en aumento) en países con una menor latitud y gran exposición solar, como son Chipre, la zona Sur de Italia o España. Por ello, también se contempla la posibilidad de que el déficit de vitamina D se deba a una función o metabolismo alterado y no a la falta de exposición solar (8).

Además, algunos estudios no han encontrado diferencias entre los niveles de vitamina D en pacientes con EM respecto a los controles en poblaciones afroamericanas e hispanas, lo que sugiere que la baja concentración de vitamina D no confiere el mismo riesgo a todas las razas o etnias (19).

La vitamina D tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la barrera intestinal al influir en las uniones estrechas que controlan la permeabilidad de la mucosa intestinal, por lo que un déficit de esta vitamina puede producir una interrupción de la barrera intestinal que lleve a una disbiosis. Por estos motivos, la suplementación con vitamina D se contempla como un tratamiento dietético prometedor en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas y debe ser suplementado hasta alcanzar una concentración sanguínea de 30–60 ng/ml. A pesar de esto, la dosis de suplementación es controvertida ya que las dosis bajas (700 UI/día) son ineficaces y se necesitan dosis altas (> 3.500-5.000 UI/día) (20) (21) (22).

La suplementación es una práctica habitual para normalizar los niveles de vitamina D. Dicha suplementación vitamínica se hace de forma habitual mediante megadosis de 16.000 UI quincenales o mensuales, por lo que habría que valorar si la suplementación que se realiza desde el ámbito sanitario es correcta o, por el contrario, es más conveniente dar dosis más bajas, pero de forma diaria para mejorar su absorción (20).

A pesar de la importancia de la suplementación con vitamina D, un metaanálisis realizado por Zheng y col. 2018, mostró que este aporte de vitamina no mejoró la discapacidad ya adquirida ni se observó una disminución de la tasa anual de brotes (17), aunque sí mostró una reducción de lesiones desmielinizantes en resonancia magnética (20).

Si bien la vitamina D es la más estudiada en pacientes con EM, también se han realizado estudios acerca de la influencia de otras vitaminas en la EM, así como en ratones con EAE.

La vitamina A tiene función antioxidante y está implicada en la plasticidad cerebral y en la regulación inmune. Su suplementación a altas dosis en ratones con EAE mostró una disminución

de la discapacidad motora, pero produjo toxicidad. Sin embargo, en pacientes con EM produjo una disminución de IL-17 y de IFN- γ , que son sustancias proinflamatorias, así como una disminución de la fatiga y la depresión. También se observó en algunos pacientes una mejoría a nivel cognitivo y motor, con disminución de las lesiones a nivel cerebral y de la tasa anual de brotes (16) (20), mientras que en otros estudios no se observó mejoría a nivel de lesiones, discapacidad o tasa de brotes (22) (23).

La vitamina B₁ o tiamina actúa como un cofactor de numerosas reacciones enzimáticas, entre las que se incluye el metabolismo energético y la producción de glutamato. Su déficit en la EAE mostró un empeoramiento de la afectación de la enfermedad. Su suplementación a altas dosis (10-23 mg/kg/día) en pacientes con EM, que tenían niveles séricos de tiamina normales, mejoró la fatiga (20).

La riboflavina o vitamina B₂ tiene propiedades antioxidantes por su asociación con el ciclo reductor del glutatión. Su suplementación en ratones con EAE mostró niveles elevados de factores neurotróficos, como IL-6, con mejoría a nivel motor respecto a los controles. Sin embargo, suplementaciones de 10 mg/día en pacientes afectados de EM no han mostrado modificaciones de la función motora (20).

La vitamina B₃ o niacina tiene función antioxidante y antiinflamatoria, jugando un papel fundamental en la membrana celular. En la EAE, la niacina mostró una mejoría de la enfermedad al reducir los infiltrados inflamatorios y promover la remielinización, si bien no hay estudios acerca de su suplementación en pacientes con EM. La suplementación de esta vitamina a dosis altas puede causar toxicidad gastrointestinal y hepática (20).

A pesar de la importancia fisiológica de las vitaminas B₅ y B₆, ya que intervienen en el metabolismo oxidativo y en el metabolismo del folato respectivamente, no se han hecho estudios por el momento ni a nivel animal ni en pacientes (20).

La vitamina B₈ o biotina es un cofactor esencial implicado en el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos, así como en la replicación celular. La suplementación con B₈ (100-300 mg/día) en pacientes con EM demostró cierta mejoría clínica, especialmente a nivel motor, si bien se necesitan más estudios que lo corroboren (4) (20).

La vitamina B₁₂ está implicada en la síntesis de ADN y del metabolismo de los aminoácidos. Su déficit produce una deficiencia funcional de B₉ o folato. El déficit de B₁₂ se ha relacionado con una instauración temprana de la EM ya que produce desmielinización de los axones, mientras que la hiperhomocisteinemia se asocia a una mayor progresión de la clínica, por lo que es importante suplementar con B₁₂ y B₉ en caso de déficit (20).

La vitamina C es un antioxidante implicado en la síntesis de ácidos grasos y de neurotransmisores. Su suplementación no mostró beneficios en la EAE y no se han hecho estudios aún en EM (20).

Todas las suplementaciones a nivel vitamínico deben hacerse de forma individualizada ya que no existe suficiente evidencia científica como para aplicarse a todos los afectos de EM (22), sino que su suplementación se recomendará fundamentalmente en casos en los que exista un déficit (20). Además, no hay que olvidar que las suplementaciones excesivas de algunas vitaminas, como la vitamina A, pueden ser tóxicas o producir efectos secundarios desagradables, especialmente a nivel gastrointestinal.

MINERALES

Un estudio publicado por Armon-Omer y col. (24) encontró una reducción significativa de la ingesta nutricional de varios minerales esenciales en el grupo de EM respecto al grupo control. Estos minerales incluían zinc, magnesio, hierro y cobre. La homeostasis de los metales juega un papel crítico en la regulación del sistema nervioso central, siendo esencial para su normal funcionamiento.

Además, se encontraron deficiencias de metales en la sangre de pacientes con EM, específicamente hierro, magnesio, litio y zinc. Los desequilibrios de estos metales se relacionan con la desmielinización, debido a la implicación del estrés oxidativo.

A pesar de la disminución de estos minerales tanto en la ingesta como a nivel circulatorio, fue llamativo el caso del hierro. Se observó que los niveles de hierro estaban aún más bajos en casos de EM grave respecto de casos de EM más leve o con menor afectación. Algunos estudios sugieren que el hierro juega un papel importante en la progresión de la enfermedad y que puede existir mejoría clínica con su suplementación, si bien otros estudios indican una mejor evolución mediante la limitación del hierro, por lo que se requieren estudios adicionales (24).

ÁCIDOS GRASOS

También se ha valorado la influencia de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y del omega-3 (ω -3) en los pacientes con EM, por su importancia a nivel inflamatorio. A pesar de que existe evidencia de un papel protector de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el riesgo de EM y que su precursor DHA se encuentra disminuido en pacientes con EM (6) (16), no existe evidencia concluyente de que la suplementación aislada con PUFAs en estos pacientes tenga un papel beneficioso (4) (6) (9) (16) (22).

Los estudios de Hoare y col. demostraron que la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 ingeridos por vía oral es inversamente proporcional al riesgo de desmielinización en el SNC (23), a pesar de no existir evidencia en su suplementación.

Algunos estudios han concluido que una dieta baja en grasa, suplementada con ω -3 (dosis de 3,3 g/día) disminuía tanto la tasa de brotes como la fatiga (25) (26), produciendo una mejora de la discapacidad, al igual que se observaba una disminución en el riesgo de padecer una EM (26).

Por el contrario, la suplementación de aceite de pescado junto con vitaminas y un consejo dietético adecuado sí mejoró los resultados clínicos de pacientes, tanto en los recién diagnosticados (6) como en la progresión de la discapacidad (22). También se ha visto que un alto consumo de PUFAs provenientes del pescado y no de origen vegetal, se asociaba con una disminución del riesgo de un primer brote de desmielinización del sistema nervioso central (27).

Para mantener una salud adecuada de las neuronas se necesita una cantidad adecuada de PUFAs, así como de receptores de insulina. Por ello, cuando los PUFAs, especialmente DHA, que se incorporan a la membrana celular de las neuronas se encuentran en cantidad adecuada, pueden tener una acción protectora del sistema nervioso central. Su acción se basa en la protección frente a la acción citotóxica del TNF mediante el aumento de los receptores de insulina, ya que la insulina puede silenciar la señal neurotóxica del TNF.

Se han encontrado signos de resistencia a la insulina en pacientes recién diagnosticados de EM sin apenas discapacidad, descartándose que esta resistencia a la insulina sea debida a inflamación crónica, sedentarismo o disfunción del sistema nervioso autónomo (6).

El ácido lipoico es un ácido graso que tiene función antioxidante, siendo además imprescindible para el normal funcionamiento de la mitocondria. Se considera como un tratamiento eficaz para ratones afectados de EAE gracias a sus funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias, estabilizando la integridad de la barrera hematoencefálica, si bien se necesitan más estudios en humanos (6).

Khalili y col. encontraron una fuerte correlación entre la ingesta oral de ácido lipoico (1,2 mg/día) y la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias, en comparación con el grupo placebo (23), si bien no mostró una mejoría a nivel de discapacidad ni en la evolución de la EM (22).

La suplementación durante 6 meses con aceite de cáñamo y aceite de onagra, ambos ricos en ácido linoleico, produjo una mejora de la discapacidad en pacientes con EMSS, si bien se necesitan estudios adicionales que lo corroboren (6).

También se ha observado que la ingesta de semillas de sésamo, cáñamo, aceite de onagra, aceite de hígado de bacalao o de pescado al menos 3 veces a la semana durante la infancia y adolescencia puede ofrecer cierta protección frente al desarrollo de EM en zonas de baja exposición solar (26).

En 2018 se publicó un estudio por Haase y col. (28) acerca de la influencia de los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y ácidos grasos de cadena larga (LCFAs) en la inmunidad de las células T en pacientes con EM. Dicha investigación mostró que en el modelo animal con EAE, una ingesta excesiva de LCFAs dietéticos moduló el microbioma intestinal y su metabolismo, disminuyendo las familias de *Prevotellaceae* y *Bacteroidetes* en el intestino.

Así mismo, se produjo una disminución de las concentraciones de SCFAs en el intestino, produciendo un aumento de células Th₁₇ en la lámina propia del intestino delgado. Dicho aumento de células Th₁₇ condujo a un estado proinflamatorio. Por el contrario, la administración del SFCA propionato aumentó la diferenciación de las células Treg al actuar directamente sobre las células T CD4⁺ en el intestino delgado, lo que condujo a un entorno más antiinflamatorio en el intestino (28).

De forma natural, los SFCA como el propionato, el acetato y el butirato se generan por fermentación bacteriana. Por ello, las dietas altas en fibra pueden hacer que aumenten los niveles de butirato (6) (12). Administrados por vía oral, estos SCFA promueven dicha diferenciación de las células Treg en el intestino, por lo que pueden representar una opción terapéutica para enfermedades autoinmunes como la EM, al desencadenar la producción de células Treg antiinflamatorias. Los SCFA, como el butirato, son productos naturales con un perfil de efectos secundarios bajo, lo que los hace atractivos para futuros ensayos clínicos en pacientes con EM, por ejemplo, como terapia complementaria a inmunoterapias establecidas o como base para recomendaciones dietéticas (6) (28).

DIETA MEDITERRÁNEA

La dieta mediterránea se basa en la elevada ingesta de frutas, verduras, MUFAs, pescado, frutos secos, aceite de oliva virgen extra (AOVE) y cereales integrales. Esta dieta ha demostrado ser eficaz para reducir los marcadores inflamatorios de las enfermedades autoinmunes.

El hecho de que tenga un efecto antiinflamatorio y reduzca la enfermedad vascular hacen que pueda mostrar efectos beneficiosos en pacientes con EM (9) e incluso que exista un menor riesgo de padecerla (11).

Un estudio de 2020 de Esposito y col. (29) en una cohorte de pacientes del Sur de Italia con EM cuya dieta no había cambiado desde el diagnóstico, mostró una disminución de la fatiga y una

reducción de la discapacidad a lo largo del tiempo, si bien no se mostró correlación con la tasa de brotes o la actividad de la enfermedad (29). De hecho, se especula con un posible efecto beneficioso de la dieta mediterránea en la evolución de la enfermedad y en la discapacidad a largo plazo, más que en el comienzo de la enfermedad o en fases precoces (29).

Unas de las hipótesis que se barajan para valorar el efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre la discapacidad a largo plazo es que puede estar mediado por el efecto positivo que ejerce sobre la microbiota. Este efecto positivo evita la expansión de la inflamación crónica sistémica al sistema nervioso central, debido a la disminución del estado inflamatorio que se produce (29).

A pesar de que no se observó diferencia en cuanto al IMC, los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea parecen basarse más en la mejoría del perfil lipídico, la disminución de la inflamación sistémica y en sus propiedades antioxidantes, más que en la pérdida de peso (29).

FLAVONOIDES

Las flavonas, como la hesperidina, apigenina y luteolina, están presentes en hierbas, frutas y verduras, como el perejil, el orégano, el apio, los cítricos, la alcachofa y la lechuga, cuya ingesta suele alta en una dieta mediterránea, mientras que su ingesta es baja en una dieta occidental. Estas flavonas suprimen de forma más eficaz la progresión de la enfermedad en ratones afectos de EAE, frente a las flavonas de otros alimentos como el café. Así mismo, promueven la reparación del sistema nervioso central mediante el aumento de remielinización. Por ello, estas sustancias flavonoides pueden ser útiles no solo para controlar la respuesta inflamatoria de la EM sino también para promover la reparación del daño dentro del sistema nervioso central (27).

ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA (AOVE)

El AOVE, rico en grasas monoinsaturadas, es considerado como uno de los principales responsables del beneficio de la dieta mediterránea. Debido a sus componentes fenólicos tiene una importante función antioxidante, antiinflamatoria y neuromoduladora. En modelos animales con EAE, el AOVE ha demostrado tener una función neuroprotectora mediante la inhibición de citoquinas inflamatorias, observándose una mejora a nivel cognitivo tras la administración de 10-50 mg/kg/día de hidroxitirosol. El hidroxitirosol es uno de los polifenoles que se encuentran en el AOVE, existiendo aproximadamente unos 5 mg de este polifenol cada 20 g de AOVE (30). También se observó un retraso en el inicio de la enfermedad y una disminución de su gravedad tras la administración de 50 mg/kg/día de eritrodiol durante 110 días. El eritrodiol es un alcohol trirpérmico que constituye hasta un 4,5% de los esteroides del AOVE (31).

DIETA BAJA EN GRASA SATURADA Y DIETA PALEO

En estudio publicado en 2019 por Wahls y col. (10) comparaba dos dietas seguidas con frecuencia por pacientes con EM: una dieta baja en grasa saturada (dieta Swank) versus una dieta paleolítica modificada. En la dieta Swank o baja en grasa saturada se recomendaba el consumo de menos de 15 g de grasa saturada, con un consumo de hasta 50 g de aceite al día junto con el consumo diario de 5 g de aceite de hígado de bacalao y de un huevo, con una ingesta de pescado de al menos 3 veces a la semana. También se recomendaba descansar tumbado durante el día de 30 minutos a 2 horas, la reducción del estrés y el mantenimiento de una actitud positiva.

La dieta paleo de forma habitual excluye granos, lácteos y legumbres, haciendo hincapié en frutas, vegetales, carne y pescado. La dieta paleo modificada que se siguió en el estudio recomendaba el consumo de algas y algas marinas, permitiendo la ingesta de levadura nutricional y de pequeñas cantidades de granos sin gluten como el arroz, o de legumbres como la soja, eliminando los huevos (normalmente permitidos) y disminuyendo la ingesta de carne y pescado. Así mismo se eliminaron las solanáceas (tomates, patatas, berenjenas y pimientos) para hacer una dieta baja en lectinas, ya que éstas se relacionan con un aumento de permeabilidad intestinal y con un aumento de síntomas en ciertas patologías autoinmunes. También se recomendaba combinar esta dieta con ejercicio, estimulación eléctrica y suplementación.

La dieta baja en grasa saturada mostró una disminución del número de brotes y de la gravedad de los mismos, si bien los estudios realizados no fueron randomizados ni los investigadores fueron ciegos (10).

Los pacientes que siguieron la dieta paleo modificada tenían una mejora de la fatiga (10) (25) y de la calidad de vida respecto a pacientes que continuaron con su dieta habitual, si bien no existió randomización de los estudios ni investigadores ciegos. También se observó que los pacientes que mejor respondían a esta dieta eran aquellos con menor discapacidad (10).

Estos resultados llevaron a concluir que ambos tipos de dieta tenían un impacto favorable a nivel de la sintomatología de la EM, especialmente con una mejora de la fatiga y de la ansiedad, pero que se necesitaban estudios más exhaustivos en donde además de tener grupo control e investigadores ciegos, se tuviesen en cuenta los datos clínicos de los pacientes (10).

DIETA SIN GLUTEN

Otra dieta muy estudiada y muy frecuente entre pacientes con EM es la dieta sin gluten. El gluten es una proteína rica en aminoácidos prolina y glutamina que se encuentra en algunos cereales

como el trigo, la cebada, la avena o el centeno. La prolina y glutamina no siempre se pueden degradar bien por parte de las enzimas gastrointestinales, por lo que en algunos sujetos produce una reacción inflamatoria.

Un estudio de 2020 de Passali y col. mostraba que hasta un 5,6% de pacientes americanos con EM seguían una dieta sin gluten, elevándose esta cifra hasta el 16,4% en el caso de pacientes australianos (32).

Dado que los síntomas neurológicos pueden ser manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celiaca, puede ser complicado distinguir si la sintomatología se debe a la EM o a la celiacía en casos en los que existan ambas enfermedades de forma concomitante (33). Sin embargo, a pesar de tratarse de 2 enfermedades de origen autoinmune, no se ha observado un incremento de la prevalencia de enfermedad celíaca entre los pacientes con EM, aunque puede existir un aumento de anticuerpos antigliadina respecto a los controles sanos.

Los estudios realizados con dieta sin gluten en pacientes con EM muestran disminución de la discapacidad y menor número de lesiones en neuroimagen, sin que existan cambios en la tasa anualizada de brotes, pero existen importantes limitaciones metodológicas en dichos estudios (22) (32).

En la actualidad, los datos de los estudios realizados no muestran evidencia científica suficiente que recomiende una dieta sin gluten de forma generalizada para pacientes con EM (32). Si bien la dieta sin gluten ha mostrado mejoría en algunos pacientes a nivel de discapacidad, fatiga percibida y actividad radiológica (33), se necesitan más estudios para poder recomendarlo de forma sistemática a todos los pacientes.

AYUNO INTERMITENTE

El ayuno intermitente también se ha valorado como una posible intervención dietética en pacientes con EM. El ayuno intermitente puede modificar y mejorar la microbiota intestinal. El ayuno produce un aumento de butirato, factor neurotrófico, adiponectina y grelina, mientras que produce una disminución de glucosa, insulina, leptina e IL-6, lo que produce una optimización en la resiliencia neuronal, así como una optimización de la neuroplasticidad y neurogénesis (34).

Se ha demostrado que el ayuno en ratones con EAE produce una disminución de la sintomatología clínica, un aumento de la diversidad de la microbiota intestinal y un descenso de células T reguladoras. La alternancia de ciclos de ayuno intermitente junto con la reducción de la densidad calórica ha reducido la severidad de los síntomas en ratones con EAE, incluso una reversión completa de la sintomatología hasta en un 20% de dichos ratones.

El ayuno intermitente en humanos con EM no ha mostrado aún una evidencia directa de la mejora de la sintomatología, pero sí existen evidencias indirectas del beneficio de seguir dietas en las que se incluye el ayuno. Así mismo, al igual que se ha observado en ratones con EAE, podría producir una mejora de la microbiota intestinal, una disminución de la sintomatología clínica y una mejora de la calidad de vida (34).

RESTRICCIÓN CALÓRICA

La restricción calórica produce un incremento de la producción endógena de esteroides, una disminución de citoquinas inflamatorias y un aumento de factores neurotróficos en el envejecimiento.

Se ha comprobado que los animales sometidos hasta un 66% de restricción calórica estaban protegidos para desarrollar una EAE. Aquellos cuya restricción calórica era del 40% tenían una disminución de la gravedad de la enfermedad, así como menor inflamación, desmielinización y daño axonal (35).

La restricción calórica en humanos es más difícil de llevar a cabo, por lo que una de las opciones planteadas para llevarlo a cabo es hacerlo de forma intermitente, ya que también ha demostrado su utilidad en ratones con EAE. Dicha restricción calórica podría llevarse a cabo mediante ciclos de ayuno intermitente (35).

DIETA CETOGÉNICA

La dieta cetogénica se basa en un alto consumo de grasas, un consumo reducido en proteínas y muy bajo en carbohidratos. También ha sido valorada en pacientes con EM, especialmente en formas de la enfermedad más progresivas. Los estudios mostraron que la adherencia a esta dieta mejoraba las funciones motoras y cognitivas de ratones afectados de EAE frente a aquellos que seguían una dieta estándar (23).

DIETA OCCIDENTAL

La dieta occidental tiene una alta ingesta de grasas, especialmente grasas saturadas, grasas trans y un elevado consumo de ácidos grasos ω -6, mientras que existe un bajo consumo de ω -3. Este incremento de consumo de grasas se asocia claramente con una incidencia aumentada de EM, así como un curso más agresivo en el caso de los ratones con EAE, ya que existe un

aumento de neuroinflamación. Los ácidos grasos ω -6 se consideran proinflamatorios ya que actúan como precursores de mediadores lipídicos antiinflamatorios como los eicosanoides, estimulando la activación de Th₁₇. Así mismo, el aumento de consumo de grasa es un factor inductor de obesidad, lo que incrementa el riesgo de desarrollar una EM (27) (35). Se considera de gran importancia el balance entre grasas saturadas e insaturadas tanto para la etiopatogénesis de la enfermedad como su progresión, si bien se necesitan estudios adicionales (27).

La microbiota intestinal propia de las dietas basadas en polisacáridos provenientes de vegetales tienen una alta prevalencia de *Bacteroidetes* (73%) y bajos niveles de *Firmicutes* (12%). Sin embargo, las muestra fecales de población con dieta occidental contiene una gran cantidad de *Firmicutes* (51%) sobre *Bacteroidetes* (27%). La elevación de *Bacteroidetes* se observa en dietas basadas en carbohidratos complejos no digeribles, ya que estas bacterias consumen glicanos complejos. Además, tienen actividad antiinflamatoria, mientras que los *Firmicutes* están aumentados en dietas ricas en grasa y azúcar ya que son mejores extrayendo la energía. Estos *Firmicutes* pueden ser posibles patógenos ya que aumentan la inflamación intestinal, el daño de la barrera intestinal y aumentan la autoinmunidad por reacciones cruzadas (9).

En la dieta occidental también se pueden encontrar flavonoides, si bien son distintos a los que se encuentran en la dieta mediterránea. Se encuentran de forma frecuente en cereales, café, té, chocolate, vino y cerveza. Los flavonoides más abundantes en esta dieta son la quercetina, el resveratrol, la catequina, la epicatequina y el kaempferol. Algunos de estos flavonoides tienen funciones neuroinmunomoduladoras y neuroprotectoras, ya que reducen la producción de citoquinas proinflamatorias de la microglía, si bien son menos eficaces que los flavonoides que se encuentran en la dieta mediterránea (27). Sin embargo, sí se ha encontrado una mejoría del metabolismo muscular y de la resistencia a la fatiga durante el ejercicio moderado con el consumo de catequinas provenientes del té verde (26) (36).

Se considera que esta dieta occidental ha sido uno de los factores causantes del importante incremento de sobrepeso y obesidad en la población, especialmente a nivel pediátrico. La obesidad durante la adolescencia, especialmente un IMC aumentado antes de los 20 años, se ha relacionado con un riesgo aumentado de EM (26), al igual que la obesidad en la EM ya establecida se asocia con mayor afectación clínica (12).

INGESTA DE GRASA

Un estudio reciente en población pediátrica mostraba un incremento del riesgo de brote relacionado con la ingesta de grasa. Dicho riesgo llegaba a triplicarse cuando la ingesta de grasas saturadas era mayor del 10% de la energía total. Estas asociaciones se mantuvieron

después del ajuste por factores de confusión, entre los que se incluían la edad, el sexo, la etnia, el estado socioeconómico, la duración de la enfermedad, el uso de la terapia modificadora de la enfermedad de la EM, la ingesta total de energía y el IMC (35).

INGESTA DE SAL

Otra de las intervenciones valoradas es la influencia de la sal en la aparición y evolución de las enfermedades autoinmunes, como en la EM. Hasta hace poco, la sal se había asociado a la existencia de enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, el ictus o el cáncer, pero además actualmente se considera que un exceso de ingesta de sal tiene un efecto proinflamatorio que puede afectar a la patogénesis de enfermedades inmunomediadas.

Estudios recientes han demostrado que la sal además de influir en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, también podría favorecer las respuestas proinflamatorias de dichas patologías, entre las que se encuentra la EM (23) (37) (38).

Así mismo, se ha visto que algunos pacientes con una moderada o alta ingesta de sal y EM tenían una mayor tasa de brotes respecto a los pacientes con un consumo bajo de sal (27), al igual que se ha visto un aumento de actividad radiológica en neuroimagen (39).

La OMS recomienda un consumo no superior a 5 g de sal al día en adultos para disminuir el riesgo de afectación cardiovascular y enfermedad renal (40). No obstante, la mayor cantidad de sal que se consume de forma habitual no se encuentra en la sal que se añade a las comidas sino en los productos ultraprocesados, que contienen gran cantidad de sal. Estos productos además de incluir altos contenidos de sal, contienen otros ingredientes poco recomendables como harinas refinadas, azúcares o grasas no saludables. Por todo ello, el consumo excesivo de sal puede ser considerado como un factor de riesgo modificable no sólo en la patogénesis de la EM (38) sino también en la evolución de la enfermedad y en el empeoramiento de su sintomatología (37).

El conocimiento actual sugiere que una dieta baja en sal (< 5 g/día) puede ser beneficiosa tanto en la prevención como en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, como la EM (23).

DIETA DASH

La dieta *DASH* (*"Dietary Approaches to Stop Hypertension"*) se basa en la ingesta elevada de fruta y verdura, lácteos desnatados, aves, pescado, cereales integrales y frutos secos, con cantidades bajas de grasa saturada, colesterol, carne roja y bebidas azucaradas. La dieta DASH es útil para mejorar la hipertensión y la salud vascular de aquellos que la siguen. Una

combinación de esta dieta junto con una ingesta reducida de sal puede ser relevante en pacientes con EM debido a la morbilidad vascular que presentan estos pacientes, junto con la influencia de la sal en la patogénesis de la enfermedad (9).

DIETA Mc DOUGALL

También se ha valorado la influencia de la dieta Mc Dougall en los pacientes con EM. Esta dieta está basada en vegetales, contiene baja cantidad de grasa y su fuente principal de energía se obtiene de los carbohidratos complejos. No se permiten aceites animales ni huevos ni lácteos. Se trata de una dieta basada en almidones, con un 10% de las calorías totales provenientes de la grasa, un 14% de proteínas y el restante 76% proveniente de carbohidratos. La adherencia a esta dieta durante 1 año mostraba una mejoría respecto a la fatiga (9) (25), pero no mostró ningún efecto a nivel de actividad de la enfermedad (9).

CURCUMINA

Otra de las sustancias que se ha valorado frente a la EM ha sido la curcumina. Se ha demostrado que la curcumina inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias en el sistema nervioso central, especialmente la expresión de IFN- γ , IL-17 e IL-12, en ratones afectados de EAE. En pacientes con EM se ha demostrado que existe una disminución de IL-17 y se están llevando a cabo varios ensayos en la actualidad para valorar su posible influencia en la progresión de la enfermedad (41).

OTRAS SUPLEMENTACIONES

También se han hecho estudios con otras sustancias a nivel de suplementación.

La suplementación con creatina mostró una disminución de la apoptosis de los oligodendrocitos en animales con EAE (20), si bien no mejoró la capacidad muscular o la fatiga propia de los pacientes con EM (23).

Tras la administración de carnitina no se observó mejora de la fatiga (22), ni se observó mejoría sintomática con la suplementación de ginseng o de coenzima Q10 (22).

Sin embargo, sí se observó mejoría a nivel cognitivo con la suplementación de ginkgo biloba (en dosis de 120 mg/día) frente a placebo en un estudio a 12 semanas, si bien la evidencia es baja, por lo que se debe ser cauteloso en su recomendación (22). Otro pequeño estudio hecho con

dosis más altas de ginkgo biloba (240 mg/día) mejoró los niveles de ansiedad, depresión, velocidad de procesamiento y funcionalidad cognitiva (20).

Así mismo, se ha valorado la influencia del café en la evolución de la EM, en donde algunos estudios muestran que un mayor consumo de café se asociaba con una menor probabilidad de alcanzar una alta discapacidad (22).

Los estudios acerca de la influencia de la cafeína en la EM son contradictorios, ya que en algunos estudios se ha objetivado una asociación entre el consumo de cafeína y el riesgo de desarrollar EM (20), mientras que en otros no se ha encontrado asociación entre la cafeína y el riesgo aumentado de EM (26).

También se ha investigado con la posibilidad de reducir el estrés oxidativo que causan algunas sustancias, como es el caso del glutamato. El glutamato es un neurotransmisor que puede producir excitotoxicidad mediante el daño de la mielina y la disfunción de oligodendrocitos en la EM. Es un aminoácido muy común en la dieta, que se encuentra de forma unida a otros aminoácidos, como ocurre en la carne, o bien en su forma libre, como es el caso de los aditivos alimentarios. El glutamato libre se usa de forma muy común como aditivo alimentario para estimular las neuronas de la lengua y aumentar la palatabilidad de los alimentos, apareciendo de forma muy frecuente en los alimentos ultraprocesados.

Una dieta baja en glutamato libre (mediante la reducción de productos ultraprocesados) se ha usado como tratamiento eficaz para pacientes con fibromialgia. Estos pacientes con fibromialgia comparten mucha sintomatología común con los pacientes de EM, como son la fatiga, el dolor y la depresión, por lo que podría servir como tratamiento también para los pacientes afectados de enfermedades desmielinizantes (42).

Es conocido que en la EM existe una importante presencia de estrés oxidativo, así como el hecho de que algunos antioxidantes de forma individual han mostrado una reducción en los marcadores del estrés oxidativo. Por ello, también se recomienda mantener bajos los niveles de estrés oxidativo, aportando una amplia variedad de antioxidantes más que la suplementación concreta de uno de ellos (42).

7. IMPLICACIÓN DE MEJORA PARA INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN

Existen numerosos estudios acerca de la influencia de la dieta tanto en la etiopatogenia de la EM, así como en la evolución de la misma, pero existen importantes diferencias metodológicas entre ellos que en muchas ocasiones no permiten comparar resultados. Un diseño poco adecuado del estudio puede hacer que aumenten los sesgos y que finalmente el estudio tenga menor validez o no se llegue a un resultado estadísticamente significativo.

En los estudios nutricionales, al igual que ocurre con otros estudios de intervención dietética, existen ciertas características que pueden limitar la participación de voluntarios en el estudio.

Una de las características más importantes es la adherencia a la dieta, ya que no siempre se cumple y es común que se vayan perdiendo a muchos participantes a lo largo del estudio por abandono.

La mayor parte de los estudios consultados constan de un tamaño muestral pequeño, lo que disminuye la potencia del estudio y hace que los resultados no siempre se puedan extrapolar a población general. Además, la mayor parte suelen ser estudios de corta duración, de varios meses, cuando en este caso la EM es una enfermedad neurodegenerativa cuya evolución es a largo plazo, por lo que los efectos de la influencia de la dieta deberían ser valorados también a largo plazo.

Así mismo, en ocasiones puede llegar a ser muy complicado valorar exactamente lo que come cada sujeto en su día a día, al igual que las cantidades pueden no coincidir o bien estar sobre o infra cuantificadas, en el caso de que la ingesta de cierta cantidad de alimento pueda ser relevante para el estudio. A pesar de que el sujeto pueda estar muy implicado en el estudio, es difícil que nos pueda decir de forma exacta qué come cada día y en qué cantidad, ya que puede no ser el encargado de preparar la comida o bien comer fuera de casa. También puede que al principio pese todas las cantidades, pero es una práctica que se hace difícil de mantener en el tiempo, ya que puede ser muy tediosa.

También hay que tener en cuenta que el diseño de los cuestionarios puede no ser muy preciso con los alimentos incluidos. Es muy habitual que el cuestionario incluya de forma genérica los lácteos, pero no se hace referencia específica al tipo de lácteo en cuestión. Es decir, no discrimina entre leche, yogur o queso, por ejemplo, cuando habrá pacientes que ingieran solo alguno de ellos y no todos.

En los estudios con controles sanos también suele ser habitual que éstos recuerden menos lo que han comido, las posibles trasgresiones dietéticas o la falta de adherencia a la dieta. Es más habitual que los controles sanos presenten sesgos de memoria ya que al no sufrir la enfermedad,

no le conceden la misma importancia a la dieta que los sujetos enfermos, lo que puede hacer que recuerden menos cosas o exista menos implicación.

Otro de los problemas que suelen producirse en los estudios de intervención dietética es que no se tratan de estudios ciegos, ya que tanto el paciente, el investigador como el examinador suelen saber la dieta que sigue el paciente, lo que aumenta el sesgo del observador, la posibilidad del efecto placebo y disminuye la validez interna del estudio.

De cara a una posible mejora para la investigación en nutrición y tras haber constatado los problemas más habituales que surgen en los estudios de nutrición dietética, sería recomendable realizar estudios con un tamaño muestral suficiente para tener un estudio con una potencia adecuada, así como que el estudio se realice a medio-largo plazo. Como ya se ha mencionado, la EM es una enfermedad neurodegenerativa cuya evolución suele verse a lo largo de los años, por lo que los estudios a nivel nutricional deberían plantearse más a largo plazo para poder ver realmente la influencia que tienen en la evolución de la enfermedad y si los cambios en la dieta son capaces de ralentizar la enfermedad.

Así mismo, se debería educar tanto a los pacientes como controles en la adecuada valoración de los pesos de las raciones, haciéndolo al principio mediante pesadas de forma rutinaria hasta que sean capaces de dar una medida realista y proporcionada de las raciones. También se deberían hacer cuestionarios más exhaustivos que realmente reflejen la dieta que siguen los integrantes del estudio.

Lo ideal sería poder realizar los estudios de forma ciega, al menos de cara al observador, por lo que este hecho debería ser tenido en cuenta para poder diseñar los estudios de forma que se disminuyan al máximo posible los sesgos.

8. CONCLUSIONES

- La dieta tiene un papel fundamental en la etiopatogenia y progresión de la enfermedad. Debería tenerse en cuenta para que pueda servir de tratamiento coadyuvante para ralentizar el avance de la enfermedad y mejorar algunos de los síntomas más limitantes, como la fatiga.
- Existen diversos factores, como la vitamina D, que influyen tanto en la etiopatogenia como en el desarrollo de la sintomatología y posterior discapacidad, al igual que lo hacen las dietas ricas en fibra, PUFA, especialmente del grupo ω -3. Sin embargo, se necesitan más estudios ya que en ocasiones los datos no son concluyentes.
- Una dieta inadecuada y el estilo de vida occidental son factores productores de la disbiosis intestinal. Originan una inflamación crónica al producirse una disminución de bacterias estimulantes de linfocitos antiinflamatorios, así como un aumento de linfocitos proinflamatorios, en los pacientes con EM.
- Los consejos dietéticos representan métodos simples y de riesgo relativamente bajo para mejorar los resultados en pacientes con EM. Se recomienda reducir la ingesta dietética de grasas animales saturadas, ya que un alto consumo incrementa de forma significativa el riesgo de brote a nivel pediátrico. Además, se debería recomendar una dieta con mayor ingesta de PUFAs, del grupo ω -6, grupo ω -3 (EPA y DHA del aceite de pescado), fibra, ácido lipoico, vitamina D, AOVE y una baja ingesta de sal, lo que podría tener un efecto beneficioso en pacientes con EM.
- El profesional experto en nutrición clínica, el dietista-nutricionista, debe formar parte de los equipos multidisciplinares en las unidades de enfermedades desmielinizantes. Debe ser el encargado de pautar el tratamiento terapéutico dietético y va a asegurar que no existan carencias nutricionales.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2017;27(2):195–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.001>
2. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere ÁP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol*. 2019;69(1):32–8.
3. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
4. Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(5).
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2016;172(1):3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
6. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, et al. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiol Res*. 2018;67(4):521–33.
7. Sauma S, Casaccia P. Gut-brain communication in demyelinating disorders. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2020;62:92–101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.01.005>
8. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):75–91.
9. Altowaijri G, Fryman A, Yadav V. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(3):1–10.
10. Wahls TL, Chenard CA, Snetselaar LG. Review of two popular eating plans within the multiple sclerosis community: Low saturated fat and modified paleolithic. *Nutrients*. 2019;11(2).
11. Evans E, Levasseur V, Cross AH, Piccio L. An overview of the current state of evidence for the role of specific diets in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019;36(August):101393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101393>
12. Valburg C, Sonti A, Stern JNH, Najjar S, Harel A. Dietary factors in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Mult Scler J*. 2020;1–9.
13. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(2):179–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
14. Ventura RE, Izumi T, Battaglia T, Liu M, Perez-Perez GI, Herbert J, et al. Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
15. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of

- various neurological diseases. *Neurologia* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
16. Labuschagne L, Blaauw R. An anti-inflammatory approach to the dietary management of multiple sclerosis: A condensed review. *South African J Clin Nutr* [Internet]. 2018;31(3):67–73. Available from: <http://doi.org/10.1080/16070658.2018.1465652>
 17. Zheng C, He L, Liu L, Zhu J, Jin T. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;23:56–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.008>
 18. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis?: An essay in medical history. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(161 S):11–22.
 19. Rito Y, Torre-Villalvazo I, Flores J, Rivas V, Corona T. Epigenetics in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Dietary Intervention. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2016;18(1):8–15.
 20. Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis a review. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):1013–21.
 21. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. 2015;7(1):1–20.
 22. Tredinnick AR, Probst YC. Evaluating the Effects of Dietary Interventions on Disease Progression and Symptoms of Adults with Multiple Sclerosis: An Umbrella Review. *Adv Nutr*. 2020;11(6):1603–15.
 23. Zostawa J, Adamczyk J, Sowa P, Adamczyk-Sowa M. The influence of sodium on pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2017;38(3):389–98.
 24. Armon-Omer A, Waldman C, Simaan N, Neuman H, Tamir S, Shahien R. New insights on the nutrition status and antioxidant capacity in multiple sclerosis patients. *Nutrients*. 2019;11(2):1–13.
 25. Pommerich UM, Brincks J, Christensen ME. Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? – A systematic literature review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;25:282–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.017>
 26. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL M-TM. Influence of Diet in Multiple Sclerosis : *Am Soc Nutr*. 2017;8:463–72.
 27. Matveeva O, Bogie JFJ, Hendriks JJA, Linker RA, Haghikia A, Kleinewietfeld M. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1417(1):71–86.
 28. Haase S, Haghikia A, Gold R, Linker RA. Dietary fatty acids and susceptibility to multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(1):12–6.
 29. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018;21(6):377–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2017.1303016>
 30. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, De Sancti P, Giovannini C, D'Archivio M, et al. Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? *Endocrine*,

