

“Relación entre el consumo de
alimentos y nutrientes y el
riesgo y evolución de la
Esclerosis Lateral amiotrófica”

*“Relationship between food and
nutrients consumption and the risk
and evolution of Amyotrophic Lateral
Sclerosis”*

TRABAJO FIN DE GRADO

Nutrición Humana y Dietética

Autor: M^a Antonia Meroño

SauraTutor: María García

Rodríguez Curso: 2021/22

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	9
Características de los estudios.....	19
Características de los participantes	20
Características de las intervenciones de los trabajos.....	26
Resultados principales	28
DISCUSIÓN.....	29
LIMITACIONES	32
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXO I: OBJETIVOS, VARIABLES, RESULTADOS, LIMITACIONES Y CONCLUSIONES	38

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos	9
Tabla 1. Proceso de búsqueda bibliográfica	7
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión	8
Tabla 3. Títulos seleccionados	18
Tabla 4. Características de la población	26
Tabla 5. Resultados y conclusiones	57

ABREVIATURAS

AG: Ácido graso

AGPI: Ácido graso poliinsaturado

ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis

ALSFRS- R: Escala revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

BVS: Biblioteca Virtual en Salud

DECS: Descriptores en Ciencias de la Salud

CASPe: Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español

CVF: Capacidad Vital Forzada

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

GNRI: Índice de riesgo nutricional geriátrico

HC: Hidratos de carbono

HCFD: Dieta rica en grasas calóricas

HCFS: Suplemento graso altamente calórico

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteína de baja densidad

Nfl: Neurofilamentos

SENPE: Sociedad española de nutrición clínica y metabolismo

UHCCS: Suplemento de carbohidratos ultracalórico

UHCFS: Suplemento graso ultracalórico

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

W-3: Omega 3

W-6: Omega 6

RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de causa desconocida, que cursa con debilidad en las extremidades o dificultades para hablar o tragar, lo que puede concurrir con un alto riesgo nutricional. Actualmente no tiene cura, por lo que se aborda de una forma multidisciplinaria con intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas, incluyéndose intervenciones nutricionales. El objetivo del presente trabajo fue dilucidar la relación entre la composición de la dieta y el riesgo de desarrollar ELA y la evolución de la misma una vez establecida. Se ha llevado a cabo una revisión de la literatura científica sobre los efectos de diferentes componentes de la dieta sobre la ELA. Los descriptores utilizados fueron: "diet", "nutrition", "food habit", "eating habit", "lifestyle", "food", "amyotrophic lateral sclerosis" y "als". Se incluyeron 20 artículos que evaluaban los efectos de diferentes nutrientes y características de la dieta sobre el riesgo de desarrollar ELA y su evolución. Tras la extracción de datos se observaron nutrientes y alimentos que favorecían el desarrollo de ELA (carne roja), que disminuían el riesgo (antioxidantes) y sin ningún efecto (mercurio), alimentos y nutrientes que favorecían la progresión de la enfermedad (déficit de ingesta) y que la reducían (antioxidantes). En conclusión, la composición de la dieta e ingesta de determinados micronutrientes y alimentos parece influir en el desarrollo inicial y la evolución de la ELA, sin embargo, son necesarios estudios controlados con muestras mayores que comparen diferentes pautas dietéticas para poder ubicar su verdadero papel sobre la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis lateral amiotrófica, nutrición, nutriente, alimento, riesgo, pronóstico

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of unknown cause, which presents with limb or speaking or swallowing difficulties, which can concur with a high nutritional risk. Currently there is no cure for ALS, so it is approached in a multidisciplinary way with both pharmacological and non-pharmacological interventions, including nutritional interventions. The objective of this work is to elucidate the relationship between the diet composition and the risk of developing ALS and its evolution once established. This is a review of the scientific literature on the effects of different dietary components on ALS. The descriptors used were: "diet", "nutrition", "food habit", "eating habit", "lifestyle", "food", "amyotrophic lateral sclerosis" and "als". Twenty articles that evaluated the effects of different nutrients and diet characteristics on the risk of developing ALS and its evolution were included. After data extraction, we observed nutrients and foods that stimulated the development of ALS (red meat), reduced the risk (antioxidants) and without any effect (mercury). Also, certain foods and nutrients that stimulated the progression of the disease (intake deficit) and that reduced it (antioxidants). In conclusion, the composition of the diet and intake of certain micronutrients and foods seem to influence the initial development and evolution of ALS, however, controlled studies with more patients are needed, comparing different dietary guidelines to be able to locate its true role in the disease.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, nutrition, nutrient, food, risk, prognosis

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente al sistema motor, aunque también se acompaña de manifestaciones extramotoras (1). Clínicamente muestra una combinación de síntomas y signos relacionados con la destrucción de las motoneuronas superiores e inferiores, además, existe degeneración neuronal en otras regiones como el tronco encefálico y la médula espinal (1). Los síntomas y signos típicos superiores son debilidad, hiperreflexia y espasticidad. Los inferiores son amiotrofia y fasciculaciones.

La incidencia de ELA a nivel mundial, se estima en 0,6-3,8/100000 personas/año, mientras que en Europa ronda valores de 2,1-3,8/100000 personas/año, considerándose un crecimiento en los próximos años (2).

Las causas de la enfermedad son aún desconocidas. La literatura científica considera diferentes factores como la influencia de virus, toxinas, excitotoxicidad mediada por glutamato y homocisteína, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteraciones del citoesqueleto y defectos en el transporte axonal, alteración del metabolismo del ARN y ADN o inmunodeficiencias (3). También se ha sugerido el papel de una posible inflamación crónica (3). Otros factores de riesgo podrían ser la edad avanzada, el sexo masculino, el índice de masa corporal, el tabaquismo y las dislipemias, principalmente a costa de la LDL (3). Sin olvidar una herencia genética autosómica dominante por mutaciones genéticas bien conocidas (3).

En cuanto al diagnóstico, los criterios estándar para la ELA se establecieron en 1991, y son los *Criterios de El Escorial*, revisados en 1997 renombrándose como *El Escorial modificado* (4). Aunque los requisitos esenciales para el diagnóstico de ELA se definen mediante estos criterios, presentan una baja precisión clínica (4). En 2008, los estudios de electrodiagnóstico, conocidos como *Criterios de Awaji*, se incluyeron en el procedimiento clínico para permitir una evaluación más temprana y precisa del diagnóstico de ELA (4). Estos criterios tienen en cuenta la presencia o ausencia de diversas alteraciones neuronales y clasifica a los pacientes en 4 niveles de certeza diagnóstica, a saber, ELA clínicamente definida, probable, probable respaldada por laboratorio y posible (5). Sin embargo, la aplicación de esos conjuntos de características definidas aún es insuficiente para descartar otras enfermedades similares y relacionadas (4).

Una vez diagnosticada la enfermedad, para medir la gravedad y progresión de los síntomas y signos se usan diferentes escalas, destacando la *Escala Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS)*. Esta escala fácil de aplicar evalúa la discapacidad del paciente por áreas: tareas de motricidad gruesa, tareas de motricidad fina, funciones bulbares y función respiratoria (6).

Como he citado anteriormente, la ELA se manifiesta generalmente con debilidad en las extremidades o dificultad para hablar o tragar. Debido en parte a este tipo de síntomas, el Grupo de Trabajo de Ética de la Sociedad Española de Nutrición (SENPE) concluyó que las características clínicas de la ELA conllevan un alto riesgo nutricional (7). Durante el desarrollo de la enfermedad un gran porcentaje de los pacientes desarrollan desnutrición de cualquier grado, presentándose entre un 16-55% de los pacientes al diagnóstico (7). Los efectos de la ELA sobre

el estado nutricional se deben a la anorexia relacionada con la situación psicosocial del paciente y a posibles efectos adversos relacionados con los medicamentos; estreñimiento relacionado con debilidad abdominal y de músculos pélvicos, asociado a una disminución de la ingesta; la alteración de la masticación y de la deglución en la ELA bulbar; aumento del catabolismo en las fases tempranas de la enfermedad y la negativa a la ingesta que puede asociarse a la aparición de demencia (7). En el trabajo de la SENPE también se dilucidó que existen diversos marcadores del estado nutricional que pueden emplearse como factor pronóstico de la enfermedad, como, por ejemplo, un bajo índice de masa corporal y una mayor pérdida de peso, que se relacionan con una peor evolución de la enfermedad. La composición corporal también se relaciona con la evolución de la enfermedad, una disminución de la masa libre de muscular como de la masa grasa se asocian a un peor pronóstico (7,8).

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe una terapia curativa, por tanto, la piedra angular del manejo de la enfermedad sigue siendo un enfoque multidisciplinar, que tiene un efecto positivo tanto en la satisfacción como en los resultados del paciente. Por un lado, tenemos el tratamiento sintomático de las diferentes manifestaciones, incluidas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. En cuanto al tratamiento farmacológico, los únicos fármacos que ha logrado prolongar la supervivencia de los pacientes en pocos meses han sido el *riluzol*, cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de la liberación de glutamato, y la *edaravona*, que evita el daño oxidativo de los radicales libres (9,10).

En cuanto a las medidas no farmacológicas, destacan el tratamiento neurorehabilitador y las medidas nutricionales. Centrándonos en estas últimas, en la revisión realizada por López-Gómez JJ et al, se observó que el paciente diagnosticado de ELA que realizaba un protocolo nutricional específico tenía una mejor evolución de la composición corporal y una mayor tasa de supervivencia (8). Entre las medidas nutricionales destacaron; un aporte calórico y proteico adaptado a la evolución del paciente, modificación de la textura de los alimentos y los líquidos, realizar maniobras posturales y facilitadoras de la deglución y uso de vajilla adaptada, el uso de suplementos hiperproteicos, hipercalóricos con diferentes proporciones de carbohidratos y grasa, omega-3 (W-3), nutrición enteral o parenteral, según la fase de la enfermedad (8).

Debido a la incidencia creciente de la enfermedad, la ausencia de tratamientos eficaces y la influencia del estado nutricional sobre el pronóstico y evolución de la enfermedad, es necesario establecer pautas dietéticas, para optimizar el tratamiento nutricional buscando el mayor beneficio del paciente. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la relación entre la composición de la dieta y en el riesgo de desarrollar la enfermedad además de su influencia y en el pronóstico y evolución de la esclerosis lateral amiotrófica.

Para evaluar la relación entre la composición de la dieta y el riesgo de ELA y su evolución se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con unos parámetros de búsqueda definidos en diferentes bases de datos según se define en el apartado de material y métodos. En el apartado resultados se han expuesto los datos más relevantes de los trabajos incluidos, cuyos resultados y limitaciones se han analizado y comparado otros trabajos publicados en el apartado destinado a la discusión. Por último, tras examinar los datos disponibles se han recapitulado y se ha concluido el efecto de los nutrientes y la dieta sobre la ELA.

OBJETIVO

- El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la relación entre la composición de la dieta y el riesgo de desarrollar ELA, además de su influencia en el pronóstico y evolución de la esclerosis lateral amiotrófica.
- Los objetivos secundarios fueron: evaluar los efectos del aporte calórico, grupos de alimentos, y los macronutrientes y micronutrientes sobre el pronóstico y evolución de la ELA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de literatura científica sobre los efectos de la composición de la dieta en la evolución de la ELA.

Estrategia de búsqueda

Inicialmente se procedió a la selección de palabras clave para la búsqueda de descriptores de ciencias de la salud (DeCS) utilizando la página web de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Los descriptores utilizados, tanto en inglés como en español, fueron: *diet, nutrition, food habit, eating habit, lifestyle, food, amyotrophic lateral sclerosis or als*. Mediante ellos y los operadores booleanos "AND" y "OR" se llevó a cabo una búsqueda de artículos, descrita en la tabla 1, en las bases de datos Medline complete, Portal Regional de la BVS, Lilacs, Scielo y Cuiden, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión descritos en la tabla 2.

Base de datos	Cadena de búsqueda	Resultados encontrados
Medline Complete	"diet" or "nutrition" or "food habit" or "eating habit" or "lifestyle" or "food" AND "amyotrophic lateral sclerosis" or "als"	1096
Portal Regional de la BVS	"diet" or "nutrition" or "food habit" or "eating habit" or "lifestyle" or "food" AND "amyotrophic lateral sclerosis" or "als"	726
Scielo	"diet" or "nutrition" or "food habit" or "eating habit" or "lifestyle" or "food" AND "amyotrophic lateral sclerosis" or "als"	19
Lilacs	"diet" or "nutrition" or "food habit" or "eating habit" or "lifestyle" or "food" AND "amyotrophic lateral sclerosis" or "als"	17

Tabla 1. Proceso de búsqueda bibliográfica

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Artículos publicados en los últimos cinco años, es decir, entre 2013 y 2022. - Idioma: español e inglés. - Texto completo disponible. - Artículos relacionados con los objetivos del presente trabajo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Artículos publicados antes del año 2013. - Idioma distinto de español o inglés. - Texto completo no disponible. - Artículos cuyos temas no estén relacionados con los objetivos de este trabajo. - Casos clínicos, tesis, cartas al editor o revisiones sistemáticas o estudios en animales.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Tras la búsqueda se obtuvieron un total de 1858 estudios. Se comprobaron los estudios duplicados previamente a la lectura del título y el resumen. Tras esta revisión se excluyeron 1209 trabajos por ser revisiones sistemáticas, casos clínicos, estudios en animales o por no cumplir los objetivos del estudio. De los 37 restantes se excluyeron 18 tras la lectura del trabajo completo, 1 porque los resultados del trabajo no habían sido publicados, 4 porque su variable de estudio era la presencia de Beta-metilamino-L-alanina en ostras consumidas por pacientes con ELA, y 13 porque la intervención consistió en suplementos de diferente categoría, y no en ingesta dietética. Se examinaron los restantes y se analizó la calidad del resto mediante la lectura crítica con ayuda de CASPe, descartando un artículo por analizar únicamente el estado de hidratación, y otro por que se incluían pacientes con otras alteraciones neurológicas además de ELA.

Finalmente, la muestra de este trabajo estuvo constituida por 20 artículos. En la figura 1 se muestra el proceso de elección de los mismos. El tratamiento y estudio de los datos de las referencias bibliográficas se realizó con el programa informático Microsoft Office Word® y la base de datos Zotero®.

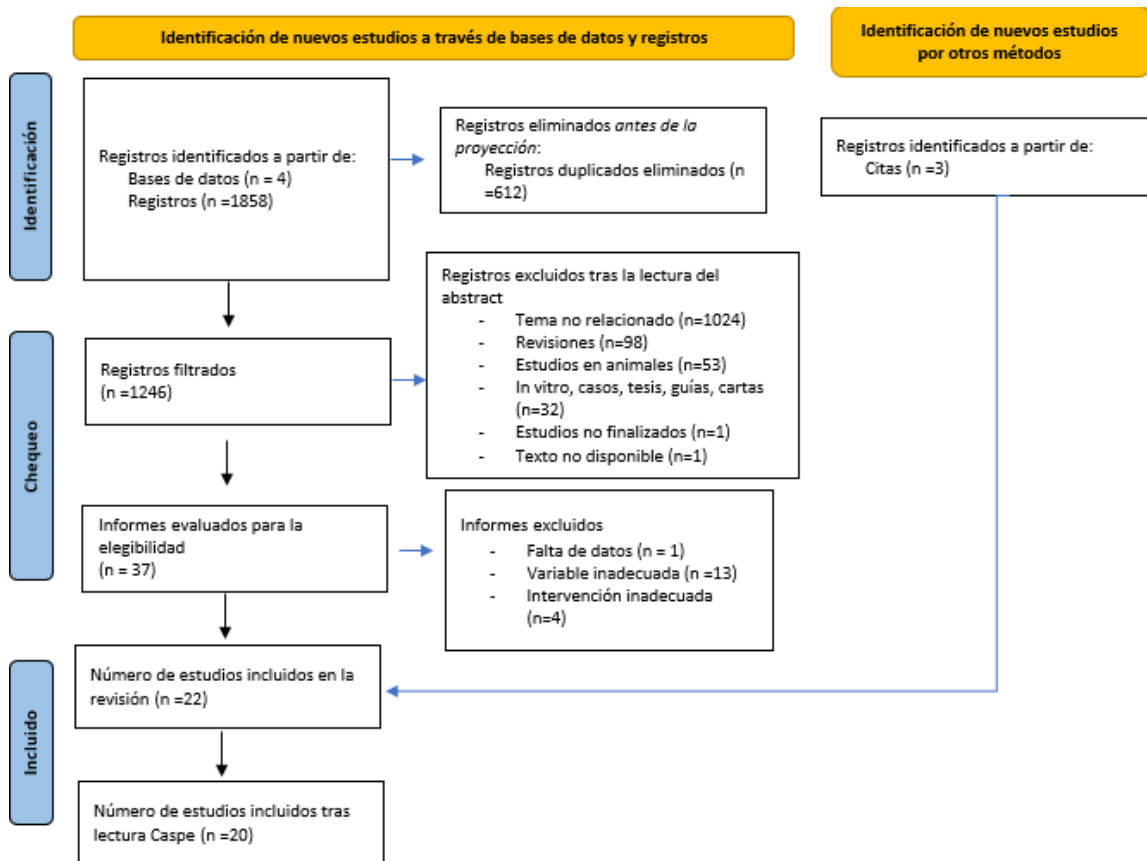


Ilustración 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos

RESULTADOS

Tras realizar la revisión bibliográfica se obtuvieron un total de 20 artículos relacionados con los objetivos planteados en este estudio. En la tabla 3 se presentan las principales características de los artículos incluidos.

TÍTULO Y AUTORES	AÑO	REVISTA	PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	SEGUIMIENTO	FACTOR DE INTERÉS	EVIDENCIA
<p>Fat-rich versus carbohydrate-rich nutrition in ALS: a randomised controlled study</p> <p>Dorst J, Doenz J, Kandler K, Dreyhaupt J, Tumani H, Witzel S, et al (11).</p>	2022	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	<p>Pacientes diagnosticados de ELA definitiva, probable o posible</p> <p>N= 64</p>	<p>Ensayo clínico prospectivo aleatorizado de grupos paralelos</p>	4 semanas	<p>Grupo 1: Suplemento graso altamente calórico (HCFS).</p> <p>Grupo 2: Suplemento graso ultracalórico (UHCFS).</p> <p>Grupo 3: Suplemento de carbohidratos ultracalórico (UHCCS)</p> <p>Grupo 4: Sin suplemento</p>	1b
<p>Amyotrophic Lateral Sclerosis Risk, Family Income, and Fish Consumption Estimates of Mercury and Omega-3 AGPIs in the United States</p> <p>Hoffman HI, Bradley WG, Chen CY, Pioro EP, Stommel EW, Andrew AS (12)</p>	2021	International Journal of Environmental Research and Public Health	<p>Pacientes mayores de 21 años diagnosticados de ELA probable o definitiva</p> <p>N= 165 casos</p> <p>N= 330 controles</p>	<p>Estudio caso-control</p>	<p>4 años</p> <p>Diagnóstico (2016-2020)</p>	<p>Consumo anual de ingesta anual de mercurio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI)</p>	3b

<p>Comparison Mercury of exposure from Seafood consumption and Dental Amalgam Fillings in People with and without Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): An International Online Case-Control Study. Parkin Kullmann J, Pamphlett R. A (13)</p>	2018	International Journal of Environmental Research and Public Health	<p>Pacientes que autoreportan ser diagnosticados de ELA N= 401 casos N= 452 controles</p>	Estudio Caso-control internacional	2 años Encuestas (2015-2017)	Exposición a mercurio a través del consumo alimentos marinos	3b
<p>Relationship between Dietary Fiber Intake and the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Korea. Yu H, Kim SH, Noh MY, Lee S, Park Y (14)</p>	2020	Nutrients	<p>Pacientes diagnosticados de ELA probable o posible N=272</p>	Estudio observacional descriptivo	9 años (marzo 2011- septiembre 2020)	Ingesta de distintos tipos de fibra dietética por tertiles	2b

Effect of high-caloric nutrition on serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. Dorst J, Dreyhaupt J, Witzel S, Weishaupt JH, Kassubek J, et al (15)	2020	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	Pacientes con ELA definitivo, probable o posible N=29 intervención N= 41 placebo	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego de grupos paralelos	18 meses + 14 días	Dieta grasa hipercalórica (405kcal de grasa extra al día) vs placebo	1b
Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J (16)	2020	Annals of Neurology	Pacientes con ELA definitivo, probable o posible N= 104 intervención N= 103 placebo	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego de grupos paralelos 1:1	18 meses + 14 días	Dieta grasa hipercalórica (405kcal de grasa extra al día) vs placebo.	1b
Association between macronutrient intake and amyotrophic lateral sclerosis prognosis. Kim B, Jin Y, Kim SH, Park Y (17)	2020	Nutritional Neuroscience	Pacientes diagnosticados de ELA N= 148	Estudio observacional descriptivo	6 años (2011- 2017)	Ingesta de macronutrientes	2b

Coffee, tea, and caffeine intake and amyotrophic lateral sclerosis mortality in a pooled analysis of eight prospective cohort studies. Petimar J, O'Reilly É, Adami H -O., Brandt PA, Buring J, English DR, et al (18)	2019	European Journal of Neurology	Pacientes diagnosticados de ELA N=545	Análisis agrupado de estudios prospectivos de cohortes	12-24 años	Consumo de cafeína	2a
Coffee and Tea Consumption Impact on Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression: A Multicenter Cross-Sectional Study. Cucovici A, Ivashynka A, Fontana A, Russo S, Mazzini L, Mandrioli J, et al (19)	2021	Frontiers in Neurology	Pacientes diagnosticados de ELA N= 145	Estudio trasversal descriptivo multicéntrico	4 años (octubre 2016- enero2020)	Consumo de te o café	4
Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. Pupillo E, Bianchi E, Chiò A, Casale F, Zecca C, Tortelli R, et al (20)	2018	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	Pacientes con nuevo diagnóstico de ELA N= 212 casos N= 212 controles	Estudio caso-control	4 años (2011- 2015)	Ingesta diaria de macronutrientes, micronutrientes, ácidos grasos y energía total	3b

<p>Dietary intake and zinc status in amyotrophic lateral sclerosis.</p> <p>Lopes da Silva HF, Araújo Brito AN, Silva de Freitas EP, Teixeira Dourado Jr. ME, Sena-Evangelista KCM, Leite Lais L (21)</p>	2017	Nutrición Hospitalaria	<p>Pacientes diagnosticados de ELA</p> <p>N= 20 casos</p> <p>N= 37 controles</p>	Estudio caso-control unicéntrico	1 año (2015-2016)	Ingesta dietética de macronutrientes, energía, fibra y consumo de zinc	3b
<p>The Impact of Lifetime Alcohol and Cigarette Smoking Loads on Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression: A Cross-Sectional Study.</p> <p>Cucovici A, Fontana A, Ivashynka A, Russo S, Renna V, Mazzini L, et al (22)</p>	2021	Life	<p>Pacientes con diagnóstico clínico de ELA</p> <p>N= 241</p>	Estudio transversal descriptivo multicéntrico	4 años (octubre 2016- enero 2020)	Exposición a tabaco y alcohol	4

Association Between Dietary Intake and Function in amyotrophic Lateral Sclerosis. Nieves JW, Gennings C, Factor-Litvak P, Hupf J, Singleton J, Sharf V, et al (23)	2016	JAMA neurology	Pacientes con diagnóstico de ELA e inicio de los síntomas desde hace menos de 18 meses N= 302 pacientes	Estudio trasversal descriptivo multicéntrico	5 años (marzo 2008- febrero 2017)	Ingesta de grupos de alimentos y micronutrientes	4
Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. Park Y, Park J, Kim Y, Baek H, Kim SH (24)	2015	Nutrition	Pacientes diagnosticados de ELA N= 193	Estudio trasversal descriptivo	1 año (octubre 2012- diciembre 2013)	Ingesta de diferentes grupos de alimentos	4
Dietary ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Risk for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, Kolonel LN et al (25)	2014	JAMA Neurology	Pacientes diagnosticados de ELA confirmado por el neurólogo N= 995	Análisis combinado de 5 estudios prospectivos de cohortes	9-24 años	Consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3	2a

Effect of Presymptomatic Body Mass Index and Consumption of Fat and Alcohol on Amyotrophic Lateral Sclerosis. Huisman MHB, Seelen M, Doormaal PTC van, Jong SW de, Vries JHM de, Kooi AJ van der, et al (26)	2015	JAMA Neurology	Pacientes con nuevo diagnóstico de ELA posible, probable o definitivo N= 674 casos N= 2093 controles	Estudio caso-control	4 años (enero-2006-abril 2013)	Ingesta de grasas y alcohol	3b
Intakes of caffeine, coffee and tea and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from five cohort studies. Fondell E, O'Reilly ÉJ, Fitzgerald KC, Falcone GJ, Kolonel LN, Park Y, et al. (27)	2015	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	Pacientes con diagnóstico de ELA N= 1279	Análisis combinado de 5 estudios prospectivos de cohortes	18 años	Ingesta de cafeína, café y te	2a

Dietary intake of fruits and beta-carotene is negatively associated with amyotrophiclateral sclerosis risk in Koreans: A case-control study. Jin Y, Oh K, Oh S il, Baek H, Kim SH, Park Y. (28)	2014	Nutritional neuroscience	Pacientes diagnosticados de ELA N= 72 casos N= 72 controles	Estudio caso - control	1 año (marzo 2011-febrero 2012)	Ingesta de frutas y beta carotenos	3b
Magnesium intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from five large cohort studies. Fondell E, O'ReillyÉJ, Fitzgerald KC, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al (29)	2013	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	Pacientes con diagnóstico de ELA N= 1093	Análisis combinado de 5 estudios prospectivos de cohortes	15 años	Ingesta de magnesio	2a

Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies: carotenoids and ALS. Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Fondell E, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al (30)	2013	Annals of Neurology	Pacientes con diagnóstico de ELA N= 1153	Análisis combinado de 5 estudios prospectivos de cohortes	Mediana de 11años	Ingesta de carotenoides y vitamina C	2a
---	------	---------------------	---	---	-------------------	--------------------------------------	----

Tabla 3. Títulos seleccionados

Características de los estudios

En cuanto a las características metodológicas de los estudios, se han encontrado diferentes tipos de estudios, y con unos criterios de inclusión y exclusión muy similares en todos los trabajos, aunque con ciertos matices.

Se han incluido tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA), cinco análisis agrupados de estudios de cohortes, seis estudios de casos y controles, cuatro trabajos transversales descriptivos y dos estudios observacionales descriptivos.

El tipo de paciente incluido se expone en la tabla 4. Se observó que había diferencias en los trabajos entre el estadio de la enfermedad incluido (posible, probable o definitivo), y la forma de conocer el diagnóstico.

Pupillo et al, Lopes Da Silva et al, Hoffman et al, Jin et al y Nieves et al, usaron los Criterios del Escorial o Awaji para confirmar el diagnóstico. En los trabajos de Huisman et al, Fitzgerald et al. y Fondell et al, la presencia o no de ELA era referida por los pacientes en diversos cuestionarios, posteriormente, se confirmaba el diagnóstico mediante la solicitud del historial médico o confirmación por el neurólogo. Además, incluyeron los pacientes del pool total con codificación clínica ICD-9 335.2 o ICD-10 G12.2 (enfermedad de la motoneurona). Parkin y cols, siguieron la misma metodología, pero sin confirmación posterior del diagnóstico.

Los criterios de exclusión fueron comunes en algunos estudios, en los tres ensayos clínicos aleatorizados, en los trabajos de Pupillo y cols, Kim y cols, Yu y cols, Cucovici y cols y Park y cols, se excluyeron pacientes con PEG, traqueostomía o ventilación no invasiva durante más de 23h al día o con otras patologías neurodegenerativas, además de aquellos que no firmaron el consentimiento informado. En los trabajos de Dorst y cols y Kim y cols, también se excluyeron pacientes que tomaban algún tipo de suplemento. En el trabajo de Petimar y cols, también se excluyó a pacientes fallecidos en los dos primeros años, por posibles interferencias con los resultados. A diferencia del resto, Parkin et al, excluyeron a aquellos pacientes mayores de 40 años.

En cuanto al tamaño muestral, en uno de los ECA el tamaño muestral fue preespecificado estadísticamente, para obtener un poder estadístico del 80%, en los dos restantes el tamaño muestral dependía de la disponibilidad de pacientes, sin ser estimado mediante ningún cálculo.

En los análisis agrupados de estudios de cohortes, los estudios de Fondell et al, y Fitzgerald et al, se basaron en la población de los siguientes cinco estudios de cohortes: the Nurses'

Health Study, the Health Professionals Follow-up Study, the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, the Multiethnic Cohort Study, and the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study, con una población total de 1010000 pacientes. El trabajo restante se basaba en 8 estudios prospectivos que abarcaron una población total de 351565 pacientes, de los que se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

En los estudios de casos y controles, únicamente en un trabajo los casos eran apareados con los controles (N=72). En el resto de trabajos, el número de controles fue mucho mayor que el de casos. Para su selección, Hoffman et al, os seleccionaron vía postal con una ratio 2:1 mediante pareamiento por puntaje de propensión. Jin et al. aparearon los pacientes 1:1 con controles, sin diferencias significativas entre ambos grupos. En el resto de trabajos no se especificaba el método de selección de controles.

Los tiempos de duración de los síntomas (meses, años...) diferían entre los criterios de inclusión de las diferentes publicaciones.

Características de los participantes

En todos los estudios participaron pacientes adultos diagnosticados de ELA. En la tabla 4 se muestran las características principales de los pacientes incluidos en cada trabajo:

	Autor	Sexo	Edad	P
Dorst et al (11)	Grupo 1 (n=15): 2 (13,3%) mujeres y 13 (86,7%) hombres Grupo 2 (n=16): 3 (18,7%) mujeres y 13 (81,3%) hombres Grupo 3 (n= 17): 7 (41,2%) mujeres y 10 (58,8%) hombres Grupo 4 (n=16): 6 (37,5%) mujeres y 10 (62,5%) hombres Total: 18 mujeres y 46 hombres		Grupo 1 (n=15): 61.5±7.5 Grupo 2 (n=16): 57.6±7.0 Grupo 3 (n= 17): 59.9±9.5 Grupo 4 (n=16): 62.1±10.5 Total: 60.3±8.7	P edad: 0.49 P sexo: 0.23 Resto de características (peso, IMC, variables de enfermedad...) P>0.05
Hoffman HI et al (12)	Controles: 132 (40%) mujeres y 198 (60%) hombres Casos: 71 (43%) mujeres y 95 (57%) hombres		Controles: <50 años: 23 (7%), 50-65 años: 159 (48,2%), 65-75 años: 115 (34,8%), >75 años: 33 (10%) Casos: <50 años: 13 (7,9%), 50-65 años: 76 (46,1%), 65-75 años: 58 (35,2%), >75 años: 18 (10,9%)	P edad: 0.96 P sexo: 0.58 Antecedentes familiares de ELA p<0.001 Resto de características (raza, características de la enfermedad) P>0.05
Parkin JA et al (13)	Controles: 322 (71,24%) mujeres y 130 (28,76%) hombres Casos: 149 mujeres (37,16%) y 252 (62,84%) hombres		Controles: 57.3 ± 10.4 (40-89 años) Casos: 61.5 ± 9.2 (40-87 años)	P edad <0.001 P edad hombres >0.05 P edad mujeres <0.001
Yu et al (14)	T1: 39 (43,33%) mujeres y 51 (56.7%) hombres T2: 41 (45,05%) mujeres y 50 (54,9%) hombres T3: 47 (51,65%) mujeres y 44 (48,4%) hombres Total: 127 (46,7%) mujeres y 145 (53.3%) hombres		T1: 55.29 ± 10.62 al inicio de los síntomas T2: 54.76 ± 1.66 al inicio de los síntomas T3: 52.99 ± 10.20 al inicio de los síntomas Total: 54.34 ± 10.50 al inicio de los síntomas.	P edad: 0.404 P sexo: 0.496 P fumar, beber IMC >0.05 P ejercicio: 0.001 P progresión de la enfermedad <0.001

Dorst et al (15)	Grupo intervención: Mujeres 51% y hombres 49% Grupo placebo: Mujeres 35% y hombres 65% Total: Mujeres 43% y hombres 57%	Grupo intervención: 62.6 ± 11.4 años Grupo placebo: 62.8 ± 10.1 años Total: 62.7 ± 10.7 años	P edad: 0.92 P sexo: 0.11 Resto de características (IMC, características de la enfermedad) P >0.05
Ludolph AC et al (16)	Grupo intervención: 41 (40,2%) y 61 (59,8%) hombres Grupo placebo: 39 (39,4%) mujeres y 60 (60,6%) hombres Total: 80 (39,8%) mujeres y 121 (60,2%) hombres	Grupo intervención: 62.4±11.0 Grupo control: 62.4 ± 10.6 Total: 62.4 ± 10.8	No especificado
Kim B et al(17)	54 (36,5%) mujeres y 94 (63,1% hombres)	55.52±9.70 al inicio de los síntomas	No especificado
Petimar J et al (18)	328 (60,18%) mujeres y 217 (39,82%) Hombres	Mujeres: 154 entre 55-69 años 36 entre 27-76 años 27 entre 55-74 años 51 entre 40-76 años Hombres 42 entre 45-89 años 18 entre 30-49 años 74 entre 45-79 años 28 entre 27-75 años 83 entre 55-69 años 32 entre 55-74 años	P sexo >0.25 P no linealidad >0.1

<p>Cucovici A et al (19)</p>	<p>No consumidores: 16 (47,1%) mujeres y 18 (52,9%) hombres.</p> <p>Antiguos consumidores 1-3 tazas: 5 (41,7%) mujeres y 7 (58,3%) hombres</p> <p>Antiguos consumidores 4-8 tazas: 4 (40%) mujeres y 6 (60%) hombres.</p> <p>Consumidores Actuales 1-3 tazas: 52 (37,7%) mujeres y 86 (62,3%) hombres</p> <p>Consumidores actuales 4-8 tazas: 15 (36,6%) mujeres y 26 (63,4%) hombres.</p>	<p>No consumidores: 64.3 ± 11.3</p> <p>Antiguos consumidores 1-3 tazas: 64.6 ± 12.4</p> <p>Antiguos consumidores 4-8 tazas: 58.9 ± 10.1</p> <p>Consumidores Actuales 1-3 tazas: 62.5 ± 11.3</p> <p>Consumidores actuales 4-8 tazas: 60.9 ± 9.3</p>	<p>P edad antiguos consumidores: 0.227</p> <p>P edad consumidores actuales: 0.415</p> <p>P edad antiguos consumidores vs no consumidores: 0.403</p> <p>P edad nuevos consumidores vs no consumidores: 0.232</p> <p>P sexo antiguos consumidores: 1</p> <p>P sexo consumidores actuales: 1</p> <p>P sexo antiguos consumidores vs no consumidores: 0.785</p> <p>P sexo nuevos consumidores vs no consumidores: 0.339</p> <p>P IMC, País, edad de inicio de los síntomas, educación >0.05</p>
<p>Pupillo et al (20)</p>	<p>Casos: 94 (44,3%) mujeres y 118 (55,7%) hombres. Controles: Igual</p>	<p>Casos:</p> <p><50 años: 25</p> <p>Entre 50–54 años: 22</p> <p>Entre 55–59 años: 24</p> <p>Entre 60–64 años: 42</p> <p>Entre 65–69 años: 44</p> <p>Entre 70–74 años: 30</p> <p>>75 años: 25</p> <p>Controles:</p> <p><50 años: 24</p> <p>Entre 50–54 años: 20</p> <p>Entre 55–59 años: 19</p> <p>Entre 60–64 años: 37</p> <p>Entre 65–69 años: 48</p> <p>Entre 70–74 años: 33</p> <p>>75 años: 31</p>	<p>P otras características >0.05</p>

Lopes HE et al (21)	Controles: 24 (65%) mujeres y 13 (35%) hombres Casos: 11 (55%) mujeres y 9 (45%) hombres	Controles: 42.48 ± 11.21 Casos: 54.86 ± 13.95	P edad: 0.008 (SIGNIFICATIVO) P sexo: 0.571 P IMC >0.05
Cucovici A et al (22)	Progresión lenta: 28 (34,6%) mujeres y 53 (65,4%) hombres Progresión media: 36 (45%) mujeres y 44 (55%) hombres Progresión rápida: 32 (40%) mujeres y 48 (60%) hombres Total: 96 (39,8%) mujeres y 145 (60,2%) hombres	Progresión lenta: 59.8 ± 12.3 Progresión media: 63.6 ± 10.4 Progresión rápida: 63.9 ± 9.8 Total: 62.4 ± 11.0	P edad: 0.032 P sexo: 0.401 P educación, IMC >0.05 <i>Consideran diferencia significativa P<0.01</i>
Nieves JW et al (23)	124 (41,06%) mujeres y 178 (59,8%) Hombres	63.2 años (55.5–68)	No diferencias significativas en sexo, edad o raza
Park Y et al (24)	Puntuación ALSFRS-R baja: 42 (64,4%) hombres Puntuación ALSFRS-R media: 36 (59%) hombres Puntuación ALSFRS-R alta: 42 (62,7%) hombres	Puntuación ALSFRS-R baja: 53.91 ± 1.34 años Puntuación ALSFRS-R media: 57.44 ± 1.26 años Puntuación ALSFRS-R alta: 53.75 ± 1.29 años	P edad: 0.085 P sexo: 0.806 P características de la enfermedad, ejercicio y exposición al sol<0.01
Fitzgerald KC et al(25)	393 (39,5%) mujeres y 601 (60,4%) hombres	Q1 consumo AG: 61(7), 55 (10), 69 (3), 61 (9), 61 (5) Q2 consumo AG: 61(7), 54 (10), 69 (6), 60 (9), 62 (5) Q3 consumo AG: 61(7), 54 (10), 70 (6), 60 (9), 62 (5) Q4 consumo AG: 60 (7), 54 (10), 70 (6), 60 (9), 62 (5) Q5 consumo AG: 60.72 (7), 55 (10), 70.26 (6), 59 (9), 62(5)	No refiere

Huisman MHB et al (26)	Casos: 256 (38%) mujeres y 428 (62%) hombres Controles: 874 (41,8%) mujeres y 1219 (58,2%) hombres	Casos: 62.4 (11.0) Controles: 62.6 (10.0)	P edad: 0.69 P sexo: 0.08 P ejercicio >0.05 P IMC, consumo de energía prediagnóstico <0.05
Fondell E et al (27)	Q1 consumo cafeína: 155(57,8%) mujeres y 113 (42.2%) hombres Q2 consumo cafeína: 126 (51,09%) mujeres y 116 (48,1%) hombres Q3 consumo cafeína: 148(56,3%) mujeres y 114 (43,7%) hombres Q4 consumo cafeína:130 (49,9%) mujeres y 131(50,1%) hombres Q5 consumo cafeína: 114 (46,3%) mujeres y 132 (53,7%) hombres	Q1 consumo cafeína: 61.3 [8.7] Q2 consumo cafeína: 60.8 [8.7] Q3 consumo cafeína: 60.9 [8.5] Q4 consumo cafeína: 60.8 [8.5] Q5 consumo cafeína:59.5 [8.3]	P tendencia sexo- edad: 0.58 P heterogeneidad sexo-edad: 0.63
Jin Y et al (28)	Casos: 30 (41,7%) mujeres y 42 (58,3%) hombres Controles: 33 (45,8%) mujeres y 39 (54,2%) hombres	Casos: 53.88 ± 10.02 años Controles: 53.35 ±14.49	P sexo, edad, altura, tabaco, bebida >0.05 P ejercicio, peso, IMC >0.05
Fondell Et Al (29)	Q1 consumo magnesio: 120 (61%) mujeres y 76 (39%) hombres Q2 consumo magnesio: 116 (53,4%) mujeres y 101 (46,6%) hombres Q3 consumo magnesio: 96 (48%) mujeres y 104 (52%) hombres Q4 consumo magnesio:107 (43%) mujeres y 142 (57%) hombres Q5 consumo magnesio: 85 (37%) mujeres y 146 (63%) hombres	Q1 consumo magnesio: 59.9 (8.1) Q2 consumo magnesio: 59.9 (8.1) Q3 consumo magnesio: 59.9 (8.1) Q4 consumo magnesio: 59.9 (8.1) Q5 consumo magnesio: 59.9 (8.1)	P tendencia sexo edad: 0.46 P heterogeneidad sexo-edad: 0.45

Fitzgerald	336 (30,75%) mujeres y 757	Q1 consumo carotenoides: 45.9, 55.2, 59.9, 63.1, 61.7 años	P tendencia sexo-edad: 0.003 P heterogeneidad: 0.57
KC et	(69,25%) hombres	Q2 consumo carotenoides: 46.4, 54.4, 59.1, 63.1, 61.7 años	
AI (30)		Q3 consumo carotenoides: 47, 54.5, 59.9, 63.1, 61.6 años	
		Q4 consumo carotenoides: 47.1, 54.7, 60.8, 63.3, 61.6 años	
		Q5 consumo carotenoides: 47.7, 55.1, 61.4, 63.1, 61.6 años	
		<i>Expresado como mediana</i>	

Tabla 4. Características de la población

En cuanto a las características de la población de estudio, en la mayoría de los estudios había un mayor porcentaje de hombres diagnosticados de ELA, excepto en los trabajos de Fondell et al, Petimar et al y Lopes et al. En cuanto a la edad, se encontraban principalmente entre los 50-70 años. Al expresarse en algunos trabajos como pacientes en cada rango de edad y en el resto como mediana, no se ha podido estimar la edad media de los pacientes diagnosticados de ELA de todos los estudios en conjunto. En cuanto a los grupos de cada estudio, no existían diferencias significativas, a excepción de los trabajos de Parkin et al, Lopes et al, Huisman et al y Fitzgerald et al, donde si había diferencias significativas en sexo o edad entre los grupos. No había heterogeneidad significativa entre la población de los análisis agrupados de estudios de cohortes.

Características de las intervenciones de los trabajos

En todos los estudios se analizó la ingesta o exposición a un micronutriente o componente de la dieta, o, incluso, a un tipo de dieta, y su posible relación con el riesgo de desarrollar ELA o su pronóstico en caso de haber sido ya diagnosticada.

En los tres ECA los pacientes recibieron suplementos o placebo según el grupo. En el trabajo más reciente de Dorst et al, aleatorizaron a los pacientes en 4 grupos y les suministraron suplementos calóricos; Grupo 1: Suplemento con 405 kcal y 45 g de grasa al día (3*30 mL), Grupo 2: Suplemento con 810 kcal y 90 g de grasa al día (30*3 mL), Grupo 3: Suplemento con 900 kcal, 111.4 g de hidratos de carbono, 35.3 gr de proteínas y 34.9 gramos de grasa (3*125 mL). Grupo 4: Sin suplemento. El mismo suplemento del grupo 1 recibieron los pacientes del

grupo intervención de los trabajos de Ludolph et al y el primer trabajo de Dorst et al. En los tres estudios, los pacientes asignados al placebo recibieron 30 ml una solución de placebo tres veces al día (equivalente a una grasa adicional ingesta de 0,1 g y una ingesta calórica adicional de 8 kcal por día). Estos suplementos debían ser adicionados a la dieta habitual, controlada mediante cuestionarios estandarizados

En el resto de trabajos se utilizaron encuestas de frecuencia y recuerdos dietéticos de 24 horas para estimar el consumo.

Para la estimación del consumo de mercurio y AGPI W-3 usaron la concentración media de mercurio o AGPI W-3 específica de la especie y multiplicaron este valor por la frecuencia de consumo y porciones.

Para la evaluación del consumo de fibra dividieron los 5 grupos de alimentos más ricos en fibra: verduras, frutas, granos, legumbres y nueces/semillas y clasificaron a los pacientes en tertiles de consumo.

El consumo de café se determinó mediante un cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos. Utilizaron dos grupos principales de bebidas para el análisis: café total (sumando gramos por día de café normal, descafeinado y/o tipo no identificado) y té total (suma de gramos por día de té de hierbas con cafeína, sin cafeína y/o tipo no identificado). Los resultados se expresaron en tertiles de ingesta. También se analizó este consumo en un estudio transversal multicéntrico en el dividieron a los pacientes con criterios definidos en no consumidores, consumidores actuales y antiguos consumidores (subgrupos según el número de tazas).

Para estimar la exposición a alcohol dividieron a los pacientes con criterios definidos en no bebedores, antiguos bebedores y bebedores actuales, que informaron del número de bebidas alcohólicas por día y por tipo de bebida (vino, cerveza y licores). Se estimó la intensidad de consumo (bebidas/día) como el número medio ponderado de unidades alcohólicas estándar por día.

Varios estudios analizaron la exposición a numerosos alimentos y nutrientes de forma simultánea, o de forma única como en el caso del zinc, magnesio, vitamina C y antioxidantes. Principalmente usando un recordatorio de 24 horas recopilado por un dietista nutricionista realizado a los pacientes o a sus cuidadores. Los cuestionarios utilizados fueron diferentes entre los trabajos, tanto en número de preguntas como en el diseño de las mismas, generalmente se usaron cuestionarios modificados entre 63-200 items y adaptados a cada trabajo. El consumo de suplementos no fue incluido en todos los trabajos a la hora de estimar

el consumo de antioxidantes o micronutrientes. Este mismo método se utilizó en los trabajos de Huisman y Jin para detectar diferencias entre los patrones de consumo pre y post diagnóstico.

Resultados principales

Las principales características de los estudios se incluyen en el anexo I: objetivos, variables, resultados, limitaciones y conclusiones de estos.

En cuanto a los resultados de los trabajos, fueron variables entre estudio, aunque si se encontraron resultados significativos para algunos nutrientes y alimentos.

En el caso de pacientes ya diagnosticados de ELA se encontraron alimentos que podían afectar a la supervivencia y velocidad de progresión de la misma; entre aquellas opciones que aumentaban la supervivencia destacan los suplementos calóricos en algunos subgrupos de pacientes, la ingesta de proteínas, grasas, carne y fibra dietética, también el consumo de vitaminas y antioxidantes. Entre los alimentos se destacaban las verduras, los aceites y los condimentos.

Entre aquellos factores que disminuía la supervivencia o favorecían la progresión destacó un déficit de ingesta, el consumo de hidratos de carbono, una baja ingesta de zinc, el hábito tabáquico o consumo de alcohol a largo plazo.

Por otro lado, el efecto del té o café fue controvertido, con un posible efecto sobre la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, también se observaron alimentos y nutrientes que podían aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar ELA y otros cuyo consumo no afectaba al riesgo de desarrollar la enfermedad.

En el grupo de alimentos que aumentaban el riesgo destacan la carne roja y carne de cerdo procesada y comida rápida. También el consumo de proteína total y animal, sodio, zinc, calcio animal, ácido glutámico, grasas totales, saturadas, trans y colesterol pre-enfermedad.

Entre los nutrientes con efecto protector, se detectaron los AGPI, destacando los AGPI W-3, mientras que no había relación con los W-6. Algunos alimentos que disminuían el riesgo de desarrollar la enfermedad de forma significativa fueron el pan integral, las verduras o las frutas cítricas, el calcio vegetal y los betacarotenos o la luteína. En uno de los trabajos se encontró una disminución del riesgo con el consumo de alcohol.

Entre los alimentos que no afectaron al desarrollo de la enfermedad se encontraron el mercurio, antioxidantes, y el consumo de magnesio.

Los resultados en cuanto al consumo de café y té en el riesgo de desarrollar la enfermedad fueron contradictorios entre trabajos, al igual que el caso del pescado.

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue dilucidar la relación entre los hábitos dietéticos y el riesgo de desarrollar ELA o la evolución del mismo una vez establecido.

En la presente revisión se han incluido trabajos que evaluaban el efecto de ciertos nutrientes o alimentos tanto en el riesgo de desarrollar la enfermedad (12,13,18,20,25–30) como en la evolución de la misma una vez establecida (11,14,15,17,19,21–24). Se han observado resultados comunes en cuanto al efecto de los diferentes alimentos y nutrientes entre la mayor parte de los artículos revisados. De esta manera, la evidencia demuestra la importancia, tanto antes de desarrollar la enfermedad, como en un momento más o menos temprano de la evolución de la misma, de una adecuada alimentación (31–33). El efecto de alimentos y nutrientes logró, en la mayor parte de los artículos revisados, efectos sobre la probabilidad de desarrollar ELA, así como sobre el pronóstico y la supervivencia a la misma (11,12,14–17,20–26,28,30).

Existen trabajos que han analizado el papel de los hábitos dietéticos en la enfermedad, con resultados contradictorios sobre el papel protector, perjudicial o nulo de algunos nutrientes o alimentos (34–36), destacando el papel de los compuestos antioxidantes y antiinflamatorios, como curcumina, carotenoides, las vitaminas, principalmente del grupo B, la dieta cetogénica para reducir la progresión de la enfermedad, el papel perjudicial de compuestos como el glutamato, dieta rica en grasas (no AGPI) o beta-metilalanina y el posible papel de una dieta rica en colesterol, AGPI, purinas y uratos (34–36).

Tradicionalmente se ha considerado la exposición a mercurio tanto ambiental como a través de la ingesta de pescado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas ELA, principalmente se ha medido la cantidad de mercurio en uñas como biomarcador en pacientes con y sin ELA, obteniendo niveles más altos en aquellos pacientes con la enfermedad (37,38), sin embargo, los artículos incluidos en nuestra revisión (12,13) no encontraron ninguna relación entre su ingesta y el desarrollo de la enfermedad.

En cuanto al consumo de AGPI, los resultados beneficiosos sobre el riesgo de ELA encontrados en nuestro trabajo (12,25) van en concordancia a otros estudios previos (39) en los que también se demuestra un retraso en la aparición de la enfermedad. Destacar un trabajo reciente, en el que investigaron la posible relación causal entre algunos nutrientes esenciales y el riesgo de ELA mediante el análisis de aleatorización (MR) mendeliana, concluyeron que los AGPI y las vitaminas liposolubles son nutrientes muy relacionados con la enfermedad, evidenciando la importancia del metabolismo lipídico en la ELA (33).

En esta revisión se han incluido varios trabajos que analizaban el consumo de café tanto en el riesgo de desarrollar la enfermedad como en la progresión de la misma (18,19,27), sin encontrar una relación clara en ninguno de ellos, excepto en el trabajo de Pupillo et al, en el que si se

observó una reducción del riesgo (20). Estos resultados controvertidos han sido mostrados en otras revisiones con anterioridad, en la revisión de Herden et Weissert, incluyeron investigaciones tanto en animales como humanos, con algunos estudios de los incluidos en nuestra revisión, encontrando un efecto controvertido del café, tanto protector como neutro como perjudicial para la ELA (40).

Los artículos que mediante cuestionarios de recuerdo de 24h evaluaron el efecto de diversos nutrientes y alimentos y los dos estudios transversales de Nieves y cols y Park y cols encontraron un efecto protector en el pan integral, verduras crudas y frutas y micronutrientes antioxidantes. Frente a la ingesta de carne roja, de cerdo, proteínas, sodio, zinc y ácido glutámico, grasas totales y saturadas y colesterol que se consideraron factores de riesgo (20,23,24,26,28,30). Se observaron resultados en términos de efecto protector de antioxidantes y perjudicial de los ácidos grasos saturados y el ácido glutámico similares a los de otras revisiones ya publicadas (31–33). También son comunes los resultados sobre el consumo de magnesio y su falta de asociación con la enfermedad y las revisiones citadas anteriormente (29,34–36).

En cuanto a un mayor aporte de calorías, los resultados de los ECA incluidos son similares a otras revisiones publicadas sobre el tema (11,15,16). Es el caso de la revisión de Pape et Grose, en la que concluyeron que las dietas que aumentan el peso (como las dietas altas en grasas o altas en azúcar y en calorías) disminuyen la progresión de la enfermedad tanto en humanos como en ratones, presumiblemente al combatir la desnutrición debido al hipermetabolismo y la progresión de la enfermedad (31). Sin embargo, aún es necesario dilucidar cual sería la composición idónea de esta dieta hipercalórica (31).

Yu et al, determinaron el efecto de la ingesta de fibra sobre la evolución de la enfermedad y los niveles de citocinas (14), mientras que Pupillo et al, evaluaron su efecto sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad (20). En ambos casos se obtuvieron resultados beneficiosos en los sujetos, dato confirmado en un mini artículo de revisión realizado por Kuraszkiewicz y cols, en el que se consideró el consumo de fibra como una estrategia antiedad que podía disminuir el riesgo de ELA y mejorar su evolución (32).

Kim et al, valoraban la ingesta de macronutrientes en la etapa temprana de la enfermedad, encontrando que una mayor ingesta de grasas, proteínas y carne favorecían una supervivencia a mayor largo plazo (17), al contrario de lo observado en el trabajo de Pupillo et al, en el que se consideraron factor de riesgo para desarrollar la enfermedad (20). En este caso, varios estudios han mostrado una asociación entre el aumento de la ingesta de proteínas de la carne y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento en la población de edad avanzada. En este caso, Kuraszkiewicz y cols, recomendaban seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para una dieta saludable, postulando una restricción de azúcares libres y grasas trans, incluidas las grasas trans naturales que se encuentran en la carne y los productos lácteos de animales rumiantes (32). Este último caso también corrobora los resultados del trabajo de Nieves y cols, en el que consideraron los productos lácteos como un “alimento malo”

y observaron que se asociaba a una peor puntuación ALSFR (23).

Algo similar ocurrió con la ingesta de zinc, en el trabajo de Pupillo y cols, se concluyó que la ingesta de zinc era un factor de riesgo para desarrollo de la enfermedad (20), mientras que Lopes et al, encontraron un déficit de ingesta de zinc en pacientes que habían sido diagnosticados de ELA, además de una menor ingesta de energía y macronutrientes (21). Varios estudios han demostrado que algunos metales pesados como el cadmio y el plomo pueden estar asociados con un mayor riesgo de desarrollar ELA, sin embargo, también han encontrado que el zinc ha logrado un menor riesgo según los niveles de metales en la sangre previos a la enfermedad, siendo el plomo el metal que más parecía aumentar el riesgo (35).

Además de los nutrientes, otros factores relacionados con el estilo de vida, como el consumo de alcohol o tabaco han sido analizados en esta revisión, el tabaco ha demostrado anteriormente, en estudios de casos y controles y longitudinales, que aumenta el riesgo de desarrollar ELA, además de acortar la supervivencia en pacientes que la padecen la enfermedad (41,42). Este último efecto también fue observado en el trabajo de Cucovici et al (22). El caso del alcohol ha sido más controvertido, en el trabajo de Huisman et al, se observó el factor protector del alcohol (26), sin embargo, en el trabajo de Cucovici et al no quedó claro este efecto, asociándose además a la duración del consumo pero no a la cantidad (22). Otros estudios publicados coincidieron con las conclusiones del trabajo de Huisman et al, afirmando que el alcohol podía tener un factor neuroprotector y reducir el riesgo de ELA (26,41,43).

Destacar el efecto controvertido de algunos nutrientes tanto en el riesgo como en la enfermedad ya establecida, por ejemplo, según algunos manuscritos, el consumo de verduras disminuía el riesgo de desarrollar ELA (20), mientras que en otros trabajos (28) no se encontró este efecto. Algo similar ocurrió con las proteínas, que, aunque su consumo se asociaba a un mayor tiempo de supervivencia una vez desarrollada la enfermedad, su consumo antes de la enfermedad favorecía el riesgo de desarrollarla (17,20).

En trabajos publicados sobre la intervención dietética en pacientes con ELA se concluye que la intervención nutricional temprana es necesaria, aunque se reconoce que no se realiza a los pacientes de forma adecuada y en muchas ocasiones presentan déficits nutricionales cuando son tratados en consulta (44,45), lo que puede deberse en parte a la falta de consenso en el manejo de estos pacientes, y al papel poco establecido del dietista nutricionista en la terapia de los mismos (46). De Marchi et al, plantearon el uso de la tecnología para realizar un seguimiento nutricional más estrecho sobre estos pacientes, en el que los pacientes registraban las comidas y recibían recomendaciones nutricionales, con resultados prometedores en mantenimiento de peso e IMC (47). Por todo lo anterior, unos correctos hábitos dietéticos premórbidos y una intervención nutricional temprana tras el diagnóstico de la enfermedad pueden ser prometedores en la evolución de estos pacientes.

LIMITACIONES

A la hora de interpretar los resultados de esta revisión, cabe destacar que la mayoría de los estudios incluidos se realizaron con tamaños de muestra pequeños, y fueron de poca potencia metodológica, siendo una minoría los ensayos clínicos aleatorizados, y con varios estudios transversales descriptivos. Además, no existía un enfoque estandarizado para evaluar el impacto de la dieta en una enfermedad, ya que cada trabajo evaluaba nutrientes y alimentos diferentes, con una metodología diferente. Muchas variables podrían influir en los resultados obtenidos de los diferentes estados, como la edad de pacientes, condiciones ambientales o susceptibilidad genética, pero también muchos otros aspectos ligados al estilo de vida ya la interacción entre las distintas variables, que no pueden ser entendidos con el diseño de los estudios incluidos. Otra limitación encontrada es la no medida de la incidencia de ELA en los análisis combinados de estudios de cohortes, sin embargo, se siguió a los pacientes durante elevados periodos de tiempo, y dado su largo seguimiento, y el factor de que los pacientes diagnosticados de ELA solían tener una supervivencia de 3-5 años tras el diagnóstico, se consideró que no se perdió ningún paciente, por tanto, esta limitación fue corregida. En todos los trabajos se excluyen pacientes con enfermedad avanzada (traqueostomía, ventilación), por lo que los resultados obtenidos sólo aplicarían antes de desarrollar la enfermedad o en fases tempranas.

CONCLUSIONES

La composición de la dieta e ingesta de determinados micronutrientes y alimentos parece influir en el desarrollo inicial y la evolución de la ELA. Un mayor aporte calórico podría mejorar la evolución de la enfermedad en determinados subgrupos de pacientes. Aquellos nutrientes con propiedades antioxidantes parecen disminuir el riesgo de desarrollar ELA y enlentecer su evolución. Existe controversia en los resultados para algunos alimentos como el café o el alcohol.

El conocimiento de una pauta dietética y los nutrientes que evitan o retrasan la aparición de ELA podrían ser un método de prevención primaria de desarrollo de ELA en pacientes con factores de riesgo. Además, una vez instaurada la enfermedad, en sus estadios iniciales, una pauta dietética adecuada como primera línea de tratamiento podría considerarse como una estrategia de prevención secundaria, lo que permitiría retrasar la evolución de la enfermedad, retrasando terapias más agresivas como alimentación por sonda o nutrición parenteral.

Sin embargo, los estudios incluidos analizan los componentes de la dieta de forma individual, lo que no posibilita su adaptación a la práctica clínica habitual. Es necesario realizar estudios en modelos animales y ensayos clínicos controlados en humanos con un mayor número de pacientes y unos criterios metodológicos, modelos alimentarios y pautas dietéticas bien definidas, que nos permitan comparar resultados entre ellos y establecer el mejor modelo y recomendación para cada tipo de paciente. De esta forma se podrá conocer el verdadero papel de una pauta dietética concreta en la prevención y tratamiento de la ELA.

Por otro lado, sería necesario un mayor acceso, y desde los estadios más iniciales de la enfermedad, a la figura del dietista-nutricionista para poder implantar estas pautas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 1 de octubre de 2020;27(10):1918-29.
2. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2019;32(5). Disponible en: https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2019/10000/Epidemiology_of_amyotrophic_lateral_sclerosis__an.18.aspx
3. Štětkářová I, Ehler E. Diagnostics of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Up to Date. *Diagnostics*. 2021;11(2).
4. Campanari ML, Bourefis AR, Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. *Front Neurol* [Internet]. 2019;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00068>
5. Shen D, Yang X, Wang Y, He D, Sun X, Cai Z, et al. The Gold Coast criteria increases the diagnostic sensitivity for amyotrophic lateral sclerosis in a Chinese population. *Transl Neurodegener*. diciembre de 2021;10(1):28.
6. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci*. octubre de 1999;169(1-2):13-21.
7. Del Olmo García M^a D, Virgili Casas N, Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, Wanden-Berghe C, Avilés V, et al. Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica: resumen de recomendaciones. *Nutr Hosp*. 8 de octubre de 2018;35(5):1243.
8. López-Gómez JJ, De Luis-Román DA. Soporte nutricional en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica: una revisión sistemática. *Nutr Clin EN Med*. 4 de mayo de 2019;(1):53-71.
9. Quarracino C, Rey RC, Rodríguez GE. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): seguimiento y tratamiento. *Neurol Argent*. abril de 2014;6(2):91-5.
10. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 4 de marzo de 2019;19(3):185-93.
11. Dorst J, Doenz J, Kandler K, Dreyhaupt J, Tumani H, Witzel S, et al. Fat-rich versus carbohydrate-rich nutrition in ALS: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 2022;93(3):298-302.
12. Hoffman HI, Bradley WG, Chen CY, Piro EP, Stommel EW, Andrew AS. Amyotrophic Lateral Sclerosis Risk, Family Income, and Fish Consumption Estimates of Mercury and Omega-3 PUFAs in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9).
13. Parkin Kullmann J, Pamphlett R. A Comparison of Mercury Exposure from Seafood Consumption and Dental Amalgam Fillings in People with and without Amyotrophic Lateral

Sclerosis (ALS): An International Online Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 14 de diciembre de 2018;15(12):2874.

14. Yu H, Kim SH, Noh MY, Lee S, Park Y. Relationship between Dietary Fiber Intake and the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Korea. *Nutrients*. 7 de noviembre de 2020;12(11):3420.
15. Dorst J, Schuster J, Dreyhaupt J, Witzel S, Weishaupt JH, Kassubek J, et al. Effect of high-caloric nutrition on serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. septiembre de 2020;91(9):1007-9.
16. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, et al. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. 1 de febrero de 2020;87(2):206-16.
17. Kim B, Jin Y, Kim SH, Park Y. Association between macronutrient intake and amyotrophic lateral sclerosis prognosis. *Nutr Neurosci*. 2 de enero de 2020;23(1):8-15.
18. Petimar J, O'Reilly É, Adami H -O., Brandt PA, Buring J, English DR, et al. Coffee, tea, and caffeine intake and amyotrophic lateral sclerosis mortality in a pooled analysis of eight prospective cohort studies. *Eur J Neurol*. marzo de 2019;26(3):468-75.
19. Cucovici A, Ivashynka A, Fontana A, Russo S, Mazzini L, Mandrioli J, et al. Coffee and Tea Consumption Impact on Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Neurol*. 28 de julio de 2021;12:637939.
20. Pupillo E, Bianchi E, Chiò A, Casale F, Zecca C, Tortelli R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 3 de abril de 2018;19(3-4):267-74.
21. Lopes da Silva HF, Araújo Brito AN, Silva de Freitas EP, Teixeira Dourado Jr. ME, Sena-Evangelista KCM, Leite Lais L. Dietary intake and zinc status in amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Hosp [Internet]*. 27 de octubre de 2017 [citado 16 de marzo de 2022]; Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1004>
22. Cucovici A, Fontana A, Ivashynka A, Russo S, Renna V, Mazzini L, et al. The Impact of Lifetime Alcohol and Cigarette Smoking Loads on Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression: A Cross-Sectional Study. *Life*. 17 de abril de 2021;11(4):352.
23. Nieves JW, Gennings C, Factor-Litvak P, Hupf J, Singleton J, Sharf V, et al. Association Between Dietary Intake and Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 de diciembre de 2016;73(12):1425.
24. Park Y, Park J, Kim Y, Baek H, Kim SH. Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. *Nutrition*. 1 de noviembre de 2015;31(11):1362-7.
25. Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, Kolonel LN, et al. Dietary ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Risk for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1

de septiembre de 2014;71(9):1102.

26. Huisman MHB, Seelen M, Doormaal PTC van, Jong SW de, Vries JHM de, Kooi AJ van der, et al. Effect of Presymptomatic Body Mass Index and Consumption of Fat and Alcohol on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2015;72 10:1155-62.
27. Fondell E, O'Reilly ÉJ, Fitzgerald KC, Falcone GJ, Kolonel LN, Park Y, et al. Intakes of caffeine, coffee and tea and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from five cohort studies. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 27 de agosto de 2015;16(5-6):366-71.
28. Jin Y, Oh K, Oh S il, Baek H, Kim SH, Park Y. Dietary intake of fruits and beta-carotene is negatively associated with amyotrophic lateral sclerosis risk in Koreans: A case-control study. *Nutr Neurosci.* 1 de abril de 2014;17(3):104-8.
29. Fondell E, O'Reilly ÉJ, Fitzgerald KC, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al. Magnesium intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from five large cohort studies. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* septiembre de 2013;14(5-6):356-61.
30. Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Fondell E, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al. Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies: Carotenoids and ALS. *Ann Neurol.* febrero de 2013;73(2):236-45.
31. Pape JA, Grose JH. The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 1 de mayo de 2020;176(5):301-15.
32. Kuraszkiewicz B, Goszczyńska H, Podsiadły-Marczykowska T, Piotrkiewicz M, Andersen P, Gromicho M, et al. Potential Preventive Strategies for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci* [Internet]. 2020;14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00428>
33. Xia K, Wang Y, Zhang L, Tang L, Zhang G, Huang T, et al. Dietary-Derived Essential Nutrients and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2022;14(5).
34. D'Amico E, Grosso G, Nieves JW, Zanghì A, Factor-Litvak P, Mitsumoto H. Metabolic Abnormalities, Dietary Risk Factors and Nutritional Management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients.* 2021;13(7).
35. D'Antona S, Caramenti M, Porro D, Castiglioni I, Cava C. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diet Review. *Foods.* 2021;10(12).
36. Goncharova PS, Davydova TK, Popova TE, Novitsky MA, Petrova MM, Gavriilyuk OA, et al. Nutrient Effects on Motor Neurons and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients.* 2021;13(11).
37. Andrew AS, O'Brien KM, Jackson BP, Sandler DP, Kaye WE, Wagner L, et al. Keratinous biomarker of mercury exposure associated with amyotrophic lateral sclerosis risk in a nationwide U.S. study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* agosto de 2020;21(5-6):420-7.

38. Andrew AS, Chen CY, Caller TA, Tandan R, Henegan PL, Jackson BP, et al. Toenail mercury Levels are associated with amyotrophic lateral sclerosis risk. *Muscle Nerve*. 1 de julio de 2018;58(1):36-41.
39. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Wunderink W, Koster A, de Vries JHM, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 1 de abril de 2007;78(4):367.
40. Herden L, Weissert R. The Impact of Coffee and Caffeine on Multiple Sclerosis Compared to Other Neurodegenerative Diseases. *Front Nutr* [Internet]. 2018;5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2018.00133>
41. de Jong SW, Huisman MHB, Sutedja NA, van der Kooi AJ, de Visser M, Schelhaas HJ, et al. Smoking, Alcohol Consumption, and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-based Study. *Am J Epidemiol*. 1 de agosto de 2012;176(3):233-9.
42. Wang H, O'Reilly ÉJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Thun MJ, et al. Smoking and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pooled Analysis of 5 Prospective Cohorts. *Arch Neurol*. 1 de febrero de 2011;68(2):207-13.
43. E M, Yu S, Dou J, Jin W, Cai X, Mao Y, et al. Association between alcohol consumption and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of five observational studies. *Neurol Sci*. 1 de agosto de 2016;37(8):1203-8.
44. Carrera Juliá S, Catarina-Moreira A, Adriana-Santos C, Fonseca J, Drehmer E. Ingesta nutricional en pacientes afectados de esclerosis lateral amiotrófica una consulta ambulatoria de nutrición artificial en Portugal. *Rev Esp Nutr Humana Dietética*. 28 de diciembre de 2021;25(4):353-64.
45. White S, Zarotti N, Beever D, Bradburn M, Norman P, Coates E, et al. The nutritional management of people living with amyotrophic lateral sclerosis: A national survey of dietitians. *J Hum Nutr Diet*. 1 de diciembre de 2021;34(6):1064-71.
46. Essat M, Coates E, Clowes M, Beever D, Hackney G, White S, et al. Understanding the current nutritional management for people with amyotrophic lateral sclerosis - A mapping review. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 21 de marzo de 2022; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240545772200208X>
47. De Marchi F, Amantea IA, Seriola M, Sulis E, Boella G, Alloatti F, et al. E-health solutions for amyotrophic lateral sclerosis patients: A chatbot for dietary monitoring. *J Neurol Sci* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 17 de abril de 2022];429. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.119386>

ANEXO I: OBJETIVOS, VARIABLES, RESULTADOS, LIMITACIONES Y CONCLUSIONES

Autor	Objetivo	Variables	Resultados	P	Limitaciones	Conclusión
Dorst et al (11)	Determinar en suplementos hipercalóricos que composición de nutrientes ofrece una tolerabilidad y un aumento de peso óptimos.	<u>Variable principal:</u> tolerabilidad (incidencia de efectos adversos) <u>VARIABLES secundarias:</u> cambio de peso, hábitos de consumo, cambio escalas ELA.	Los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo UHCFS (75,0%), mientras que la pérdida de apetito fue más frecuente en el grupo UHCCS (35,3%). Los pacientes ganaron +0,9 kg/mes de peso corporal (IQR -0,9 a 1,5) en el grupo HCFS. +0,9 kg/mes (IQR -0,8 a 2,0) en el grupo UHCFS. +0,6 kg/mes (IQR -0,3 a 1,9) en el grupo UHCCS. -0,5 kg/mes, (IQR -1.4 a 1.3) en el grupo sin suplemento.	<p>p=0.03</p> <p>p=0.05</p> <p>p=0.08</p> <p>p=0.42</p>	Poco tiempo de estudio. Cambios de peso se evaluaron respecto a la anamnesis (inexacto). Ligeras diferencias entre la población de estudio.	Los suplementos calóricos podrían causar problemas de tolerabilidad de leves a moderados en pacientes con ELA, sobre todo gastrointestinales con los suplementos ricos en grasas y pérdida de apetito en suplementos ricos en carbohidratos. Los suplementos estudiados fueron adecuados para aumentar el peso corporal.

<p>Hoffman HI et Al (12)</p>	<p>Determinar si la exposición al mercurio a través de los patrones de consumo de pescado aumenta el <u>riesgo</u> de ELA</p>	<p>Consumo anual de mercurio. Consumo anual AGPI omega 3.</p>	<p>Los ingresos del núcleo familiar mostraron una asociación positiva con el riesgo de ELA. Ni la ingesta anual estimada de mercurio ni de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 a través del consumo de pescados y mariscos se asociaron con el riesgo de ELA.</p>	<p>(p = 0,0003, ajustado) P= 0.82 y P= 0.74</p>	<p>Recuerdos dietéticos autoinformados con frecuencias (semanal, mensual) y tipo de pescado (inexacto) Registro retrospectivo de los datos. Concentraciones de mercurio variables en los pescados. Resultados no generalizables a otras poblaciones Sesgos en las respuestas.</p>	<p>El consumo de pescados y mariscos no fue un factor de riesgo de ELA. Efecto protector de los AGPI. La incidencia de ELA se relacionó con el estatus socioeconómico.</p>
---	---	--	--	--	---	--

<p>Parkin JA et Al (13)</p>	<p>Determinar si la exposición al mercurio a través de los patrones de consumo de pescado y amalgamas dentales aumenta el riesgo de ELA.</p>	<p>Frecuencia de consumo de alimentos marinos. Alimentos marinos favoritos. µg de exposición a mercurio mensuales a través de alimentos marinos. Mercurio contenido en empastes.</p>	<p>No se observaron diferencias entre casos y controles en la distribución de exposición al mercurio en sus mariscos favoritos. El valor medio mensual de exposición a mercurio fue ligeramente menor en los encuestados con ELA (39 µg por mes frente a 49 µg por mes para controles) pero estos valores no difirieron significativamente.</p>	<p>P= 0.13</p>	<p>Problemas asociados al uso de encuestas online. Las mujeres encuestadas con ELA fueron mayores que sus controles femeninos. No se pudo determinar el contenido de mercurio de todos los mariscos.</p>	<p>La exposición al mercurio de los mariscos y pescados o de empastes dentales que contienen mercurio no fue más común en personas con ELA que en controles.</p>
--	--	--	---	----------------	--	--

<p>Dorst et al (15)</p>	<p>Investigar el efecto de una dieta rica en grasas en los niveles de Nfl en el suero, utilizando muestras desangre</p>	<p>Nivel de neurofilamentos en sangre.</p> <p>Diferencia entre los niveles de neurofilamentos en sangre entre varios puntos.</p> <p>Progresión de la enfermedad</p> <p>Supervivencia</p>	<p>Los niveles séricos de Nfl se asociaron positivamente a la tasa de progresión basal ($\rho=0.57$) así como durante la intervención ($\rho=0,71$).</p> <p>Los que progresaron rápido presentaron una mediana basal más alta de Nfl (132,5 pg/mL, IQR 79,0– 243.0) en comparación con los que progresaron lentamente (72,0 pg/ml, RIC 47,0-104,0).</p> <p>Los pacientes con placebo mostraron un aumento de Nfl con una mediana de pendiente positiva de 0,51 (-0,44 -2,17) pg/mL por mes, mientras que los pacientes en el grupo de una dieta rica en grasas calóricas (HCFD) mostraron una disminución de los niveles séricos de Nfl con una mediana de pendiente negativa de -0,61 (-2,87 a -1,15) pg/mL mes.</p>	<p>P<0.01</p> <p>P<0.01</p> <p>P=0.02</p> <p>P= 0.043</p>	<p>Escaso número de muestras disponibles</p> <p>Pocos pacientes por subgrupo</p>	<p>Los resultados del análisis de Nfl en pacientes con ELA tratados con HCFD o placebo indicaron que los valores séricos de Nfl pueden servir como biomarcador pronóstico para mejorar la estratificación de los pacientes y como un parámetro de resultado complementario además de supervivencia y ALSFRS- R.</p>
--------------------------------	---	--	---	---	--	---

Este efecto fue causado P= 0.002 principalmente por pacientes que progresaron rápido, con HCFD (-1.22pg/ml (-3,14-0,85); n=17) y placebo (+3,7pg/mL (0,0-9,29; n=10; p=0,03) dentro de este subgrupo, pero no en los lentos.

El modelo estadístico confirmó un efecto de HCFD en los niveles séricos de NfL para toda la población

En el subgrupo de pacientes con P= 0.01 NfL alto (n = 25), la supervivencia global de los pacientes tratados con HCFD (n=11) se prolongó en comparación con placebo (n=14).

En placebo, la probabilidad de supervivencia a los 18 meses fue de 0,21 (IC del 95 % 0,03 a 0,49), en comparación con 0,67. (95% IC 0,28 a 0,88) en el grupo HCFD. El HR fue 0,21, IC del 95% bilateral 0,05 a 0,82.

<p>Ludolph AC et al (16)</p>	<p>Evaluar la eficacia de una HCFD para aumentar la supervivencia en pacientes con ELA.</p>	<p><u>Variable principal:</u> tiempo de supervivencia</p> <p><u>Variables secundarias:</u> cambio en ALSFRS-R, capacidad vital, calidad de vida</p> <p>Tiempo hasta traqueostomía o muerte</p> <p>Cambio de peso</p> <p>Aparición de efectos adversos o alteraciones clínicas o de parámetros de laboratorio.</p>	<p>El análisis de supervivencia mostró una probabilidad de supervivencia de 0,39 (IC95 % = 0,27–0,51) en el grupo de placebo y 0,37 (IC95% = 0,25–0,49) en el grupo de HCFD, ambos después de 28 meses (punto en el tiempo del último evento).</p> <p>El cociente de riesgos instantáneos fue 0,97, IC97,5% unilateral = $-\infty$ a 1,44.</p>	<p>P= 0.44</p>	<p>Desconocimiento de si el resultado se debe a una mayor cantidad de calorías o de grasas</p> <p>Cumplimiento bajo</p>	<p>Los resultados no proporcionaron evidencia de un efecto de prolongación de la vida por parte del HCFD para todos los pacientes con ELA, Sin embargo, el análisis post hoc reveló un beneficio de supervivencia significativo para el subgrupo de pacientes con progresión rápida.</p>
-------------------------------------	---	---	---	----------------	---	--

<p>Kim B et al (17)</p>	<p>Investigar si la ingesta de macronutrientes en la etapa temprana de la ELA se asoció positivamente con supervivencia y duración desde el inicio de los síntomas hasta la muerte, traqueotomía o ventilación no invasiva (VMNI).</p>	<p>Tiempo hasta muerte, traqueostomía o VMNI. Ingesta de nutrientes y comida</p>	<p>Los pacientes con ELA se clasificaron como grupo a corto plazo (n = 79) y grupo a largo plazo (n = 69) según el tiempo medio de supervivencia (33,03±14,01meses).</p> <p>La supervivencia a corto plazo se asoció negativamente con grasas, proteínas, y la ingesta de carne, y se asoció positivamente con la ingesta de carbohidratos después del ajuste por factores de confusión.</p> <p>El tiempo de supervivencia se asoció positivamente con la ingesta de grasas, proteínas y carne, pero no asociado con la ingesta de carbohidratos.</p>	<p>P Grasas: 0.039</p> <p>P Proteínas: 0.032</p> <p>P Carne: 0.003</p> <p>P HC: 0.016</p>	<p>Tamaño muestral pequeño y la exclusión de pacientes que no alcanzaron el punto final podría causar un sesgo de selección.</p> <p>La ingesta se midió con recordatorio de 24 horas solo una vez, que pudo no haber sido suficiente para determinar la ingesta habitual.</p> <p>La encuesta dietética no se pudo realizar tras el inicio de los síntomas debido a la demora diagnóstica y al intervalo de visita de los pacientes ambulatorios.</p> <p>Posibles factores de confusión.</p>	<p>El presente estudio sugirió que una mayor ingesta de grasas y proteínas, en particular de la carne en las primeras etapas de la enfermedad, podría prolongar la supervivencia de los pacientes con ELA.</p>
------------------------------------	--	---	---	---	---	--

<p>Petimar J et al (18)</p>	<p>Determinar las asociaciones entre la ingesta de café, té y cafeína y el riesgo de mortalidad por ELA.</p>	<p>Ingesta de café, té y cafeína Tiempo hasta muerte o pérdida de seguimiento</p>	<p>No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la ingesta de café, té o cafeína y el riesgo de ELA mortalidad.</p> <p>El RR multivariable agrupado (MVRR) para ≥ 3 tazas por día vs. >0 a <1 taza por el día fue 1.04 (IC95%: 0,74–1,47) para café y 1,17 (IC 95%: 0,77–1.79) para el té.</p> <p>El MVRR combinado que comparó el tercil más alto con el más bajo de la ingesta de cafeína (mg/día) fue 0,99 (IC 95 %: 0,80 –1.23).</p> <p>No se observaron resultados estadísticamente significativos cuando las exposiciones se modelaron como tertiles o de forma continua.</p>	<p>P>0.05</p>	<p>Escaso poder de detección.</p> <p>No se pudo examinar la duración o el historial de exposición a la cafeína o los cambios con el tiempo.</p> <p>La recopilación de datos fue diferente entre los estudios.</p> <p>Sólo datos de muerte por ELA, no de aparición de nuevos casos.</p>	<p>No existen asociaciones entre la ingesta de café, té o la cafeína total y riesgo demortalidad por ELA.</p>
------------------------------------	--	---	--	------------------	---	---

<p>Cucovici A et al (19)</p>	<p>Conocer la influencia del consumo de café y té en la tasa de progresión de la ELA</p>	<p>Consumo de café Progresión de la enfermedad</p>	<p>Los consumidores actuales de café eran 179 (74,3%), 34 (14,1%) eran no consumidores, y 22 (9,1%) eran exconsumidores, mientras que 6 (2,5%) consumían descafeinados.</p> <p>La progresión de la enfermedad se correlacionó débilmente con la duración del consumo de café, pero no con el número de tazas-año, ni con la intensidad del consumo de café (tazas/día).</p> <p>Los consumidores actuales de té fueron 101 (41,9%), 6 (2,5%) eran exconsumidores, y 134 (55,6%) eran no consumidores.</p> <p>Entre los consumidores actuales y anteriores, 27 (25,2%) consumía solo té verde, 51 (47,7%) solo té negro y 29 (27,1%) ambos.</p> <p>La progresión de la enfermedad se correlacionó débilmente con la duración del consumo de té negro.</p>	<p>P= 0.034</p> <p>P= 0.028</p>	<p>Sesgo de recuerdo</p> <p>Posible influencia de otras variables</p>	<p>El consumo de te o café no se asoció con la tasa de progresión de la ELA.</p>
-------------------------------------	---	--	---	---------------------------------	---	--

<p>Pupillo et al (20)</p>	<p>Verificar si alimentos y nutrientes específicos podrían ser factores de riesgo o protectores de la ELA.</p>	<p>Ingesta diaria de macronutrientes, micronutrientes y energía. Desarrollo de ELA</p>	<p>Se encontró una reducción del riesgo para el café y el té (OR ¼ 0,29, 95 % IC 0,14–0,60), pan integral (OR ¼ 0,55, 95 % IC 0,31–0,99), verduras crudas (OR ¼ 0,25, IC 95 % 0,13– 0,52) y frutas cítricas (OR ¼ 0,49, IC 95 % 0,25 0,97).</p> <p>Se observó un riesgo aumentado para la carne roja (OR ¼ 2,96, IC 95 % 1,46–5,99) y la carne de cerdo y procesada (OR ¼ 3,87, IC 95 % 1.86–8.07).</p> <p>Se encontró un mayor riesgo para proteína total (OR ¼ 2,96, IC 95 % 1,08–8,10), proteína animal (OR ¼ 2,91, IC 95 % 1,33–6,38), sodio (OR ¼ 3,96, IC 95 % 1,45–10,84), zinc (OR ¼ 2,78, IC 95 % 1,01-7,83) y ácido glutámico (OR ¼ 3,63, IC 95 % 1,08–12,2).</p>	<p>P café y te: 0.0079 P pan: 0.0323 P verduras: 0.0005 P frutas: 0.0198 P carne roja: 0.006 P carne de cerdo: 0.006 P prot tot: 0.0437 P prot animal: 0.007 P Na: 0.00587 P Zn: 0.027 P glutámico: 0.0684</p>	<p>Diferencia entre dieta italiana y otras dietas. Sesgos inherentes al diseño de casos y controles. Causalidad inversa. Cambios en la dieta ocurridos durante el curso de la enfermedad.</p>	<p>Algunos alimentos/nutrientes podrían ser factores de riesgo y otros factores protectores para ELA.</p>
----------------------------------	--	---	---	--	--	---

<p>Lopes HE al (21)</p>	<p>Evaluar la ingesta dietética y el estado del zinc en pacientes con ELA.</p>	<p>Ingesta de Zinc, energía, proteínas grasas y carbohidratos.</p> <p>Zinc urinario y en plasma.</p>	<p>La ingesta media de energía, proteínas, carbohidratos y grasas fue significativamente menor para el grupo de casos.</p> <p>Hubo mayor prevalencia de ingesta inadecuada de zinc en el grupo de casos (35%) en comparación con los controles (27%).</p> <p>El zinc plasmático medio fue significativamente menor en el grupo de casos que en los controles (77,13 ± 22,21 vs 87,84 ± 17,44 µg Zn/dl).</p> <p>El zinc urinario no difirió significativamente entre los casos y controles.</p> <p>En el grupo de casos, las concentraciones de zinc en plasma y orina estaban por debajo de los valores de referencia en el 50,0 % y el 52,6 % de los pacientes, respectivamente</p>	<p>Proteínas <0.001</p> <p>HC: <0.001</p> <p>Grasas: <0.001</p> <p>P= 0.897</p> <p>P= 0.05</p> <p>P= 0.155</p>	<p>Escaso número de pacientes</p>	<p>En comparación con el grupo de control, los pacientes con ELA mostraron menor ingesta de energía y macronutrientes, mayor prevalencia de ingesta inadecuada de zinc, menor concentración de zinc en plasma, así como tendencia para disminuir la excreción urinaria de zinc.</p>
--------------------------------	--	--	--	---	-----------------------------------	---

<p>Cucovici A et al (22)</p>	<p>Determinar la influencia del consumo de tabaco y alcohol en las tasas de progresión de la ELA.</p>	<p>Ratio de progresión de la enfermedad Exposición a tabaco y alcohol</p>	<p>Los fumadores actuales representaron 44 (18,3%) participantes, los exfumadores representaron 10 (4,1%) y los no fumadores representaron 187 (77,6%).</p> <p>La edad de inicio de la ELA fue menor en los fumadores actuales que en los no fumadores, y el ΔFS fue ligeramente, aunque no significativamente, mayor para los fumadores de >14cigarrillos/día.</p> <p>Los bebedores representaron 147 (61,0%) participantes, los ex bebedores representaron 5 (2,1%) y los no bebedores representaron 89 (36,9%).</p> <p>El $\log(\Delta$FS) se correlacionó débilmente solo con la duración de consumo de alcohol, pero no con la media de copas/día ni con la bebida-año.</p>	<p>P= 0.406</p> <p>P= 0.028</p>	<p>Limitaciones intrínsecas a un diseño trasversal que impide establecer una relación causal.</p> <p>Aparición de otras posibles variables de confusión.</p>	<p>Posible papel secundario del tabaquismo en el empeoramiento de la progresión de la enfermedad.</p> <p>Se sugirió una posible interacción con el consumo de alcohol.</p>
-------------------------------------	---	---	--	---------------------------------	--	--

<p>Nieves JW et al (23)</p>	<p>Evaluar las asociaciones entre nutrientes, individualmente y en grupos, y función en ELA y función respiratoria en el momento del diagnóstico.</p>	<p>Puntuación ALSFRS- R</p> <p>Consumo de nutrientes</p> <p>Capacidad vital forzada (CVF)</p>	<p>Una mayor ingesta de antioxidantes y carotenos se asoció con puntajes ALSFRS-R más altos o porcentaje de CVF.</p> <p>Mediante un método estadístico se observó que los micronutrientes "buenos" y grupos de alimentos "buenos" se asociaron positivamente con puntajes ALSFRS-R (β [SE], 2.7 [0.69] y 2.9 [0.9], respectivamente) y porcentajes de CVF (β [SE], 12,1 [2,8] y 11,5 [3,4], respectivamente).</p> <p>Se encontraron asociaciones positivas ALSFRS-R (β [SE], 1.5 [0.61]; $P = .02$) y en CVF (β [SE], 5,2 [2,2]; para vitaminas seleccionadas en análisis exploratorios.</p>	<p>$P < 0.001$</p> <p>$P = 0.02$</p>	<p>No se podían establecer asociaciones</p> <p>Pequeño tamaño de muestra</p> <p>Encuesta para recogida de datos</p> <p>Posible asignación errónea de los nutrientes</p>	<p>La asociación entre la ingesta dietética inicial y la gravedad de la ELA (evaluada por porcentaje de CVF y puntaje ALSFRS-R) indicó una asociación consistente entre estas variables y ciertas Nutrientes.</p> <p>Los nutrientes antioxidantes, los alimentos ricos en carotenoides y fibra y el consumo de vegetales se asociaron a una mejor función ALS usando 2 métodos de análisis diferentes.</p>
------------------------------------	---	---	---	---	---	--

<p>Park Y et al (24)</p>	<p>Investigar la hipótesis de que el estado nutricional se asocia negativamente con la gravedad de la enfermedad utilizando la ALSFRS- R</p>	<p>Puntuación ALSFRS- R Ingesta dietética IMC, Índice de riesgo nutricional geriátrico (GNRI)</p>	<p>El IMC y el GNRI fueron significativamente más bajos en los pacientes del tercil más bajo de ALSFRS-R. El IMC y el GNRI también se correlacionaron con la puntuación de ALSFRS-R, lapuntuación bulbar, los niveles de albúmina, la puntuación total, recuento de linfocitos y gasto energético diario total. La ingesta de energía y la mayoría de los nutrientes fueron significativamente menores en pacientes en los tertiles más bajos de ALSFRS-R, pero la significación desapareció después de ajustar por consumo de energía. La ingesta de verduras, granos, condimentos y aceites también fue significativamente más baja en pacientes en el tercil más bajo de ALSFRS-R.</p>	<p>P< 0.001 Verduras: 0.013 Granos: 0.012 Condiment os: 0.02 Aceites: 0.07</p>	<p>El diseño trasversal no pudo establecer relaciones causa-efecto. Posibles factores de confusión. Sólo se incluyeron pacientes con estadio leve a moderado.</p>	<p>El estado nutricional, evaluado por el IMC y el GNRI, se asoció negativamente con la gravedad de la enfermedad usando ALSFRS-R. La ingesta de nutrientes disminuyó con la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA.</p>
-------------------------------------	--	---	--	--	---	---

<p>Fitzgerald KC et al (25)</p>	<p>Examinar la asociación entre el consumo de AGPI ω-6 y ω-3 y el riesgo de ELA.</p>	<p>Diagnóstico de ELA Tiempo hasta muerte Ingesta de cada nutriente</p>	<p>Una mayor ingesta de AGPI ω-3 se asoció con un riesgo reducido de ELA.</p> <p>El RR ajustado para el quintil más alto al más bajo fue 0,66 (IC 95%, 0,53-0,81)</p> <p>El consumo de ácido α-linolénico (RR, 0,73; IC95 %, 0,59-0,89) y los AGPI ω-3 (RR, 0,84; IC95%, 0,65- 1,08) se asociaron de forma inversa.</p> <p>La ingesta de PUFA ω-6 no se asoció con el riesgo de ELA.</p>	<p>P< 0.001</p> <p>P= 0.003 P= 0.03</p>	<p>Uso de muerte en lugar de incidencia.</p> <p>Sesgo a favor de los supervivientes.</p> <p>Identificación de casos mediante certificados de defunción con posibles errores de clasificación</p> <p>Error en la estimación de la ingesta.</p>	<p>El consumo de alimentos ricos en AGPI ω-3 podría ayudar a prevenir o retrasar la aparición de la ELA.</p>
--	--	---	--	--	---	--

<p>Huisman MHB et al (26)</p>	<p>Determinar la asociación entre la ingesta dietética premórbida y el riesgo de ELA esporádica.</p>	<p>Ingesta de energía y nutrientes IMC Supervivencia Riesgo de enfermedad</p>	<p>La media de ingesta energética diaria total presintomática fue mayor en los casos comparación con los controles (2258 [730] frente a 2119 [619] kcal/día. El índice de masa corporal presintomático fue menor en los casos (25,7 [4,0] frente a 26,0 [3,7]). Mayor ingesta premórbida de grasa total (OR 1,14; 1,07-1,23), grasas saturadas (OR 1,43; 1,25-1,64), ácidos grasos trans (OR1,03;1,01-1,05), y el colesterol (OR 1,08; 1,05- 1,12) se asoció con un mayor riesgo de ELA. Una mayor ingesta de alcohol (OR 0,91; 0,84-0,99) se asoció con una disminución del riesgo de ELA. Estas asociaciones fueron independientes de la ingesta total de energía, edad, sexo, índice de masa corporal, nivel educativo, tabaquismo y actividad física. No se encontraron asociaciones significativas entre la ingesta dietética y la supervivencia.</p>	<p>P<0.01 P= 0.02 P<0.001 P= 0.03</p>	<p>Sesgo de recuerdo Posible efecto del diagnóstico de la enfermedad en los hábitos dietéticos.</p>	<p>La combinación de una asociación positiva entre un bajo IMC y un alto consumo de grasas premórbido sugirieron un aumento del gasto de energía en reposo antes del inicio clínico de la ELA.</p>
--	--	---	--	---	---	--

<p>Fondell et al (27)</p>	<p>Examinar la asociación entre el consumo de cafeína, café y té y el riesgo ELA.</p>	<p>Diagnóstico de ELA Consumo de café, té y cafeína (copas y gramos).</p>	<p>La ingesta de cafeína no se asoció con el riesgo de ELA; el RR combinado multivariable ajustado que comparaba quintil de ingesta más alto con el más bajo fue de 0,96 (IC95 %: 0,81-1,16). Similarmente, ni el café 1.00 (IC95% 0.82-1.22), ni el té 0,99 (IC95% CI 0.79-1.23) se asociaron con el riesgo de ELA.</p>	<p>P= 0.66 P= 0.98 P= 0.42</p>	<p>Usar muerte en lugar de incidencia. Posibles errores en la estimación del consumo.</p>	<p>Los resultados de este estudio no respaldaron la asociación de la cafeína o bebidas con cafeína con riesgo de ELA.</p>
<p>Jin Y et al (28)</p>	<p>Investigar la hipótesis de que la ingesta de frutas, ricas en nutrientes antioxidantes, se asocia negativamente con el riesgo de ELA.</p>	<p>Ingesta dietética Desarrollo de ELA</p>	<p>El consumo de frutas se asoció negativamente con el riesgo de ELA, pero la ingesta de carne de res, pescado y comida rápida se asoció positivamente con el riesgo de ELA. Además, el riesgo de ELA se asoció negativamente con la ingesta de calcio vegetal y betacarotenos, mientras que se asoció positivamente con la ingesta de calcio total y calcio animal. La ingesta de verduras y otros nutrientes antioxidantes no tuvieron efecto.</p>	<p>P <0.001 para Ca animal, res y comida rápida P fruta: 0.004 P pescado: 0.002 P calcio vegetal: 0.005, βcaroteno: 0.013 P ca total: 0.024</p>	<p>Pequeño tamaño de muestra. Diseño transversal que no permitió establecer relaciones causa-efecto. No detectó cambios en los hábitos dietéticos. Sesgo de recuerdo en los cuestionarios.</p>	<p>La ingesta de frutas y betacarotenos disminuyó el riesgo de desarrollar ELA.</p>

<p>Fondell et al (29)</p>	<p>Explorar la relación entre la ingesta dietética de magnesio y el riesgo de ELA</p>	<p>Ingesta de magnesio Ingesta de calcio Diagnóstico de ELA</p>	<p>No hubo asociación entre la ingesta de magnesio en la dieta y el riesgo de ELA (RR ajustado multivariable 1.07, IC95%: 0.88-1.31) comparando el quintil más alto con el más bajo en los análisis agrupados.</p> <p>Los resultados fueron similares entre las cohortes (datos no mostrados) y entre hombres y mujeres (hombres: RR 1,10, IC95%: 0,85-1,41; mujeres: RR 1,08, IC95%: 0,71-1,64).</p>	<p>P= 0.3</p>	<p>Se usó mortalidad en lugar de incidencia como indicador de ELA.</p> <p>No se tuvieron en cuenta cambios en la ingesta dietética de magnesio.</p> <p>Posible estimación errónea de la ingesta al usar recuerdos.</p> <p>Falta de información sobre el uso de suplementos.</p>	<p>No se observó un efecto protector de la ingesta de magnesio en el riesgo de desarrollar ELA.</p>
----------------------------------	--	---	---	---------------	---	---

<p>Fitzgerald KC et al (30).</p>	<p>Investigar la relación entre la ingesta de vitamina C y carotenoides y el riesgo de ELA.</p>	<p>Muerte por ELA Diagnóstico de ELA Ingesta de vitamina C Ingesta de carotenoides</p>	<p>Una mayor ingesta de carotenoides se asoció con un menor riesgo de ELA (RR agrupado, multivariable ajustado para el quintil más alto al más bajo: 0,75; IC95 %: 0,61-0,91).</p> <p>Las ingestas dietéticas más altas de β-caroteno y luteína se asociaron inversamente con el riesgo de ELA.</p> <p>Los RR multivariables agrupados que comparan el quintil más alto con el más bajo para β-caroteno y luteína fueron 0,85 (IC95 %: 0,64-1,13 y 0,79 (IC 95 %: 0,64-0,96) respectivamente.</p> <p>El licopeno, la β-criptoxantina y la vitamina C se asociaron con un riesgo reducido de ELA.</p>	<p>P tendencia = 0,004</p> <p>P tendencia = 0.03</p> <p>P tendencia= 0.01</p> <p>P> 0.05</p>	<p>Uso de muerte en lugar de incidencia de ELA en algunos estudios</p> <p>Influencia de la ELA en los hábitos dietéticos.</p> <p>Posibles cambios de los hábitos dietéticos.</p>	<p>El consumo de alimentos ricos en carotenoides podría ayudar a prevenir o retrasar la aparición de ELA.</p>
---	--	---	---	---	--	---

Tabla 5. Resultados y conclusiones