

Análisis

Medwave 2014 Ene;15(1):e6062 doi: 10.5867/medwave.2015.01.6062

Ácidos grasos poliinsaturados en el tratamiento de la esclerosis múltiple: evidencia científica

Polyunsaturated fatty acids for multiple sclerosis treatment: scientific evidence

Autores: Monserrat Kong-González[1], Jesús Giovanni Pérez-Cortéz[2], Carlos Hernández-Girón[3], Nayeli Macías-Morales[4], Mario Flores-Aldana[4]

Filiación:

[1] Escuela de Nutrición, Campus Universitario Siglo XXI, Toluca, Estado de México, México

[2] Campus de la Salud, Universidad Latinoamericana, Cuernavaca, Morelos, México

[3] Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

[4] Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

E-mail: chernand@insp.mx

Citación: Kong-González M, Pérez-Cortéz JG, Hernández-Girón C, Macías-Morales N, Flores-Aldana M. Polyunsaturated fatty acids for multiple sclerosis treatment: scientific evidence. *Medwave* 2014 Dic;14(11):e6062 doi: 10.5867/medwave.2014.11.6062

Fecha de publicación: 30/12/2014

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por dos revisores externos, a doble ciego

Resumen

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos son conocidos por jugar un papel en la estructura y actividad del sistema nervioso. Recientemente los resultados de estudios epidemiológicos en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple se han dirigido a la evaluación de la utilidad de los ácidos grasos poliinsaturados sobre esta enfermedad.

OBJETIVO

Examinar estudios recientes de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de revisión sobre el efecto terapéutico de los ácidos grasos poliinsaturados en la esclerosis múltiple.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos en Pubmed/Medline y la Biblioteca Cochrane con los términos 'ácidos grasos', "omega-3 y 'omega-6' en combinación con 'esclerosis múltiple" que posteriormente fueron revisados y verificados por su contenido relevante.

RESULTADOS

Estudios epidemiológicos han confirmado los beneficios de la suplementación de la dieta con ácidos grasos poliinsaturados, especialmente con omega-3, en enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas. En contraste, no se demuestra un efecto beneficioso de este tratamiento en la esclerosis múltiple pero muchos estudios tienen varias limitaciones tanto en el diseño del estudio como en la muestra.

CONCLUSIONES

Hay algunos indicios de que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados tiene un efecto protector sobre el riesgo de esclerosis múltiple, pero los estudios controlados realizados hasta la fecha no han producido resultados definitivos con respecto a los posibles beneficios de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados en los pacientes con esclerosis múltiple. Para admitir estos posibles beneficios, cualquier resultado positivo deberá ser seguido a largo plazo.

Abstract

INTRODUCTION

Fatty acids have an important role in structure and function of the nervous system. Recently, epidemiologic studies on neurodegenerative disorders have evaluated the usefulness of polyunsaturated fatty acids on multiple sclerosis.

OBJECTIVE

To examine recent studies, clinical trials, and reviews on the therapeutic effect of polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis.

METHODS

We conducted a search in Pubmed/Medline and Cochrane Library with the terms "fatty acids", "omega-3" and "omega-6" in combination with "multiple sclerosis". Articles were selected according to their relevance on the topic.

RESULTS

Epidemiologic studies have shown benefits of dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids –especially omega-3- in relation to inflammatory, autoimmune and neurodegenerative disorders. In contrast, the studies do not show a beneficial effect of polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. However, the studies have limitations related to design and sample issues.

CONCLUSIONS

There is some evidence of a protective effect of polyunsaturated fatty acids on the risk of multiple sclerosis. Despite of this, to date controlled trials have not produced definite results on the benefits of supplementation with polyunsaturated fatty acids in patients with multiple sclerosis. Any potential benefit will have to be confirmed in the long term.

Palabras clave: múltiple sclerosis, polyunsaturated fatty acids, PUFA

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) se define como una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el sistema nervioso central. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes.

La enfermedad se caracteriza por la destrucción de la vaina de mielina, identificada como una cubierta protectora que rodea a las células nerviosas del cerebro y de la medula espinal. La progresiva pérdida y adelgazamiento de la misma conduce a la formación de tejido o placas. Esto interfiere con la transmisión de señales nerviosas y produce síntomas que varían según el lugar donde se ha producido el daño [1].

La esclerosis múltiple es impredecible y varía de sujeto a sujeto, es por eso que ha sido una de las enfermedades más enigmáticas a pesar de haber sido estudiada durante mucho tiempo, refiriéndose específicamente a la manera en cómo se manifiesta y sin haber esclarecido a ciencia cierta aspectos como factores de riesgo asociados, su fisiopatología y tratamiento. Específicamente con respecto al tratamiento se ha descrito la relación existente entre los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por su sigla en inglés) como base de una nueva estrategia para el tratamiento alternativo en la EM. Y es que los PUFA se han asociado con diversos procesos inmunomoduladores y reacciones antiinflamatorias, que podrían influir en el curso de la enfermedad [2].

Muchos pacientes con EM hacen uso de la medicina complementaria alternativa (CAM) como parte del tratamiento para ayudar a controlar su enfermedad y los

síntomas que se presentan. Se ha descrito que hasta el 70% de estos pacientes prueban una o varias terapias de CAM [3]. Las terapias de CAM para este tipo de pacientes describen justamente la utilización de PUFA además del uso de antioxidantes junto con una dieta adecuada. Las investigaciones son muy limitadas en la evaluación sobre la seguridad y eficacia de estas, sin embargo en los últimos años la National Multiple Sclerosis Society ha estado apoyando activamente la investigación en este ámbito tan importante.

Parece prometedora la función de los PUFA en relación al desarrollo de Esclerosis Múltiple. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos cuidadosamente controlados y con dosis óptimas de PUFA para valorar la asociación existente entre ambas. Con esta revisión se tiene la intención de ofrecer una visión sobre la utilidad de los PUFA en la EM.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos en la base de datos PubMed/Medline y la Biblioteca Cochrane. Se eligieron artículos publicados en revistas indexadas que fueron publicados durante el año 2000 al año 2013. Se prefirieron ensayos clínicos aleatorizados y artículos de revisión. Para la búsqueda se utilizaron los términos "ácidos grasos", "omega-3" y "omega-6" en combinación con "esclerosis múltiple". Los artículos fueron revisados y verificados por su contenido relevante. Se incluyó también información de investigaciones realizadas en animales para el tratamiento de la EM.

Desarrollo

La esclerosis Múltiple (EM) ha sido objeto de muchas hipótesis etiológicas. Una de ellas es la relación de los ácidos grasos poliinsaturados en la patogénesis de la EM.

Aspectos Clínicos de la Esclerosis Múltiple (EM)

Jean Martin Charcot en 1868 realizó las primeras descripciones sobre la EM. Junto con el estudio anatómico-clínico, este autor buscó las primeras correlaciones entre las características clínicas de EM y los cambios observados de la patología post-mortem y propuso la triada de Charcot: diplopía, disartria y ataxia [4].

Trascurrió más de un siglo para que Mouzaky (2004), Alemany (2005) y otros investigadores interesados en el tema describieran el papel que el sistema inmune juega en la patogénesis de la enfermedad. Estos autores sostuvieron que la respuesta inmune de esta enfermedad tiene dos componentes principales: un proceso inflamatorio y una fase neurodegenerativa (esclerosis) [4],[5],[6],[7],[8]. Se ha descrito la evolución del padecimiento desde el inicio con síntomas inespecíficos, sin tratamiento, hasta la progresión de etapas más definidas (brote-remisión ó progresiva). Así es como pacientes con EM se pueden agrupar en cuatro grandes categorías basadas justo en el curso de la enfermedad.

- **Remitente-recurrente:** (*relapsing/remitting multiple sclerosis* RRMS): cerca del 85% de los pacientes presentan esta clase, se caracteriza por cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones, períodos libres de enfermedad sin progresión de la enfermedad.
- **Secundariamente progresiva:** (*Secondary progressive multiple sclerosis*, SPSM): Aparece diez a veinte años después de la instalación de la forma remitente-recurrente, las remisiones se vuelven infrecuentes y por lo general son remplazadas por un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos a lo largo de meses a años.
- **Primariamente progresiva:** (*Primary progressive multiple sclerosis* PPMS): Sólo 15% de los pacientes con EM se presentan con síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio. Generalmente los síntomas son mielopáticos.
- **Progresiva-recurrente:** (*Progressive-relapsing multiple sclerosis* PRMS): es un subtipo de la forma primaria progresiva que puede tener recaídas raras sobreimpuestas a una progresión lenta. Este subtipo tiene escasez de lesiones cerebrales y espinales [9].

La mayoría de los pacientes presentan el subtipo recurrente-remitente (RRMS). Como ya se mencionó antes, este tipo de EM se caracteriza por períodos de estabilidad clínica que se interrumpen por recaídas o ataques de EM durante el cual los pacientes experimentan deterioro clínico. Los pacientes pueden o no tener una recuperación completa de estas recaídas [10].

Se habla de múltiples factores de riesgo asociados a una enfermedad que es causada por una compleja interacción de factores genéticos y ambientales, donde el tabaquismo (factor de riesgo más importante en el desarrollo y

empeoramiento de la EM), la infección por el virus de Epstein-Barr y la poca exposición a la luz solar (deficiencia de vitamina D) son los más importantes. La EM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. El origen étnico también ha sido discutido en el desarrollo de EM, algunos grupos tienen mayor riesgo que otros. Los afroamericanos tienen 40% menos riesgo que los de raza blanca, otras poblaciones de bajo riesgo son los nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses. Existe una virtual ausencia de la enfermedad en chinos y filipinos, este efecto seguramente está genéticamente determinado [11].

Cuando se presentan estos factores de riesgo y se manifiesta la enfermedad, durante los episodios de inflamación, los síntomas agudos se desarrollan típicamente a lo largo de varios días para finalmente ir disminuyendo y resolverse a lo largo de semanas o meses. Estos síntomas se derivan en relación a la localización del foco de desmielinización lo que incluye trastornos sensitivo-motores, neuritis óptica, ataxia, vejiga neurogénica, fatiga, depresión, espasticidad, dolor y desequilibrio [12]. Estas características deben contar con una evaluación clínica, que en ocasiones es inexacta por contar con una variedad de síntomas neurológicos. Existen escalas que miden aspectos distintos del deterioro neurológico, la más usada es la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS expanded disability status scale), la cual cuantifica la afectación de ocho sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, del tronco cerebral, sensitiva, intestinal y vesical, visual, cognitiva y otras) [13].

El diagnóstico de la EM depende de la documentación de múltiples eventos neurológicos centrales separados por tiempo y espacio (anatómicamente). Así mismo, se apoya en estudios como resonancia magnética, bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados del tallo (visuales).

Epidemiología de la Esclerosis Múltiple

Se ha documentado la variabilidad epidemiológica de acuerdo a la situación geográfica, siendo su ocurrencia más frecuente en países del norte de Europa, Estados Unidos y Canadá [14]. Esta incidencia se ha atribuido a una baja exposición solar y consecuente deficiencia de vitamina D disponible en el cuerpo humano. Los primeros estudios realizados sobre esta hipótesis fueron realizados por Kurtzke *et al.* en 1975 [11]. Estos autores plantearon la teoría de que el área geográfica de nacimiento y residencia se relaciona con la incidencia y prevalencia de EM, de tal manera que la prevalencia de la enfermedad aumenta conforme se aleja la zona geográfica del ecuador. De ahí, se propusieron tres zonas de riesgo de EM, en base a la prevalencia [15].

1. Zona de alto riesgo: prevalencia mayor o igual 30 casos por 100 000 habitantes. Comprende las latitudes entre 43-65 grados latitud norte y 33-34 (incluye poblaciones del norte de Europa, EEUU y Canadá) y entre 33-44 grados latitud sur (incluye poblaciones de Australia y Nueva Zelanda)

2. Zona de riesgo medio: prevalencia es de 5 a 29 casos por 100 000 habitantes, y corresponde al sureste de EEUU, sur de Europa y la zona meridional de Australia.
3. Zona de bajo riesgo: prevalencia de menos de 5 casos por 100 000 habitantes e incluye a Asia, America Latina, África y regiones próximas al Ecuador [14].

La EM se presenta de 30 a 100 casos por cada 100 000 personas en Europa Occidental, sur de Canadá, norte de Estados Unidos, sur de Australia y Nueva Zelanda mientras que en Asia, America Central África y Groenlandia se presentan de 0 a 19 casos por cada 100 000 habitantes, lo que constituye una frecuencia muy baja. Se cree que entre dos y tres millones de personas en todo el mundo padecen EM [16]. En la década de los setenta en México se creía que la enfermedad era rara con una prevalencia de 1,6 por 100 000 habitantes. Esta prevalencia ha tenido un incremento gradual hasta la prevalencia actual de 12 a 15 casos por cada 100 000 habitantes pero, sin duda esta cifra puede estar subestimada debido a la infraestructura del sistema de salud y a los subdiagnósticos, así como a la poca aplicabilidad de los criterios de McDonald en algunos centros; también se cree que el aumento de los casos es debido al mestizaje puesto que la incidencia en indígenas es baja [10].

Ácidos Grasos Poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) se definen por poseer más de dos dobles enlaces de carbono, y por tener más de 18 átomos de carbono, lo que los convierte en ácidos grasos de cadena larga. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 forman parte de esta familia. Dentro de los omega-3 el ácido linoléico es el más representativo, mientras que el ácido linoleico lo es para los ácidos grasos omega-6. El ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) y el ácido alfa-linoleico son los tres tipos de ácidos grasos omega-3. El EPA y el DHA se sintetizan justamente a partir de ácido linoléico a través de una serie de pasos enzimáticos [17]. Ambos son considerados esenciales puesto que el organismo no cuenta con las enzimas necesarias para poder biosintetizarlos. Los omega-3 derivan principalmente de los alimentos de origen marino (pescados azules o grasos), mientras que los omega-6 se encuentran en alimentos de origen vegetal (mayoritariamente en aceites vegetales). La Tabla 1 muestra las fuentes principales de ácidos grasos omega-3 y omega-6 encontradas en distintos alimentos. Mientras que en la Tabla 2 por su lado, se muestra de una manera más detallada el contenido de ALA y EPA/DHA en diferentes grupos de alimentos según la tabla de composición de alimentos [Canadian Nutrient File](#).

Ácidos grasos omega-3	Ácidos grasos omega-6
EPA-DHA	Aceites vegetales
Salmón	Aceite de oliva
Atún blanco	Aceite de maíz
Trucha	Aceite de girasol
Sardina	Aceite de cártamo
Arenque	Aceite de soya
Ostra	
Langosta	
ALA	
Aceite de canola y soya	
Nuez	
Linaza	
Aceite de linaza	
Semillas de calabaza	
Aceite de semillas de calabaza	
Verdolagas	

Fuente:
deDeckere EAM, Korver O, Verschuren PM, Katan MB. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(10):749-53 [18].

Caron MF, White CM. Evaluation of the antihyperlipidemic properties of dietary supplements. *Pharmacotherapy* 2001;21(4):481-7 [19].

Tabla I. Principales fuentes de ácidos grasos omega-3 y omega-6 encontradas en alimentos.

Alimento	Porción	ALA (g)	EPA/DHA (g)
Frutas y verduras	No se considera una buena fuente de omega-3		
Semillas de rábano, germinado, crudo	125 ml (½ taza)	0,42	0
Calabaza cocida	125 ml (½ taza)	0,18	0
Granos	Los productos con soya o aceite de canola proporcionan ALA. Algunos productos de granos están enriquecidos con EPA/DHA. Se recomienda leer etiquetas para los detalles.		
Cereales de germen de trigo, tostado	30g	0,24	0
Leche	Algunos productos lácteos ahora proporcionan grasas omega-3. Se recomienda leer etiquetas para los detalles.		
Leche fortificada con DHA	250 ml (1 taza)	0	0,01
Leche de soya	250 ml (1 taza)	0,19	0
Alimentos de origen animal			
Pescados y mariscos			
Anchoas, enlatados con aceite	75 g (2 ½ oz)	0,01	1,54
Trucha cocida	75 g (2 ½ oz)	0,08	0,68
Carpa	75 g (2 ½ oz)	0,26	0,56
Caviar (negro, rojo), en grano	75 g (2 ½ oz)	0,01	1,96
Almejas	75 g (2 ½ oz)	0,01	0,21
Bacalao	75 g (2 ½ oz)	0,04	0,79
Cangrejo	75 g (2 ½ oz)	0,01	0,36
Arenque	75 g (2 ½ oz)	0,05-0,11	1,6
Langosta	75 g (2 ½ oz)	0,01	0,42
Mejillones	75 g (2 ½ oz)	0,03	0,59
Pulpos	75 g (2 ½ oz)	0	0,13
Ostras	75 g (2 ½ oz)	0,04-0,05	0,33-0,41
Salmón	75 g (2 ½ oz)	0,08-0,11	1,48-1,61
Sardina enlatada	75 g (1 ½ oz)	0,17-0,37	0,74-1,05
Camarón	75 g (1 ½ oz)	0,01	0,24
Atún enlatado en agua	75 g (1 ½ oz)	0,05	0,65
Pescado blanco	75 g (1 ½ oz)	0,17	1,20
Alternativa de Carne			
Frijoles	¾ taza	0,17-0,24	0
Chícharos (arvejas)	¾ taza	0,11	0
Soya	¾ taza	0,76	0
Tofu	¾ taza	0,27-0,48	0

Fuente: *Canadian Nutrient File*, 2010.

Tabla II. Principales fuentes de alimentos con contenido en ácidos grasos Omega-3

Los omega-6 son más abundantes en la dieta que los omega-3. Particularmente los omega-6 se convierten a otros metabolitos a través de diversos procesos enzimáticos y finalmente a ácido araquidónico (AA) que se convierte posteriormente en eicosanoides. Los omega-3 tienden a ser agentes antiinflamatorios más potentes que

los omega-6, pero los efectos de ácidos grasos omega-6 pueden predominar debido a la abundancia de estos compuestos en la dieta.

Los estudios nutricionales sugieren que la dieta occidental es deficiente en ácidos grasos de cadena larga debido a que

ésta se basa en carnes rojas, granos refinados, dulces y postres.

Los ácidos grasos poliinsaturados en el sistema nervioso central

Actualmente la mayoría de las hipótesis planteadas en relación a la EM indican que los PUFA, especialmente los omega-3 aportarían moléculas necesarias para la reconstrucción de la vaina de mielina, la cual es seriamente afectada en pacientes con esta patología [20]. La composición de ácidos grasos determina las propiedades biofísicas de las membranas neuronales, influyendo directamente en el proceso de neurotransmisión. Se ha descrito que los ácidos grasos trans, por el contrario, disminuyen la fluidez de las membranas plasmáticas, generando efectos nocivos para la salud [21]. El DHA y el AA son los principales ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas de las células cerebrales y de la retina.

El uso de suplementos de omega-3 está asociado con una reducción de la actividad y de los niveles plasmáticos circulantes de células del sistema inmune (linfocitos polimorfo nucleares, neutrófilos y monocitos), incluida la reducción de la producción de mediadores de la inflamación. Por otra parte, la ingesta de omega-6 mejoraría una serie de índices asociados a la respuesta inmune, incluida la proliferación linfocitaria, una mayor actividad de los macrófagos y la producción de citoquinas [21], [22], [23]. Todos estos antecedentes permiten sugerir un cierto rol protector de los omega-3 en la EM, lo cual conduciría a establecer el uso de omega-3 como eventual agente antiinflamatorio y neuroprotector en EM.

La composición de la dieta y la ingesta de ácidos grasos se han sugerido como posibles factores ambientales que afectan tanto el riesgo de enfermedad como su progresión. Los primeros estudios que sugieren que la composición grasa de la dieta afecta el riesgo de EM fueron realizados por Swank *et al.* en 1950 [24]. Así es como la suplementación de ácidos grasos omega-3 ha sido parte del tratamiento complementario más utilizado en pacientes con EM. Los tratamientos de rehabilitación, incluyendo el tratamiento farmacológico pueden ayudar a mejorar los síntomas que presentan estos pacientes en un grado variable, sin embargo la atención médica todavía no es óptima. La mayoría de los pacientes con EM utilizan la suplementación de PUFA como complemento a una terapia convencional demostrando beneficios factibles, por tanto una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados parece tener un alto perfil de seguridad cuando se usa en dosis recomendadas.

Evidencia científica del uso de los ácidos grasos poliinsaturados en Esclerosis Múltiple.

Como ya se mencionó anteriormente la etiología de la EM es desconocida, sin embargo se ha aceptado que la nutrición es uno de los posibles factores ambientales implicados en la patogénesis de la EM. Sin embargo, su papel como tratamiento complementario no es claro y no se ha tenido en cuenta en gran medida. En la actualidad la terapia de la EM no se asocia a una dieta en particular,

probablemente debido a la falta de información sobre los efectos de la nutrición en la enfermedad. Para superar la desconfianza de la utilidad de la dieta en la EM y para fomentar las intervenciones nutricionales en el curso de la enfermedad, es necesario evaluar la naturaleza y el papel de las moléculas bioactivas en la dieta y sus objetivos, y establecer cómo un control de la dieta puede influir sobre el metabolismo de las células y mejorar el bienestar de los pacientes con EM.

El DHA está presente en alta concentración en el cerebro, pero sus niveles disminuyen en pacientes con EM. Tanto el EPA como el DHA se encuentran como ya se ha mencionado anteriormente, en productos de origen marino y se conocen sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas e inmunomoduladoras. También ejercen una serie de efectos neuroprotectores y tienen un valor terapéutico en varias enfermedades neurológicas. Los ácidos grasos omega-3 ejercen efectos importantes sobre la expresión génica. Inhiben los factores de transcripción NFκB, SREBP-1c, y LXR y activan el receptor nuclear PPAR. Como consecuencia, los ácidos grasos omega-3 reducen el proceso inflamatorio y la síntesis de ácidos grasos [25], [26]. En las células microgliales de rata activadas con LPS, el aceite de pescado inhibe la expresión de MMP-9 [27] de manera similar a IFN-β [28]. El EPA y DHA inhiben la formación de IFN-γ, involucrado en el rompimiento de mielina.

Un número de estudios ha investigado el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-6 en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). La EAE ha permitido visualizar con claridad la inmunopatogénesis de la EM, se trata de un modelo animal con características histológicas que simulan la EM en el sistema nervioso central (SNC). La mayoría de estos estudios han encontrado resultados favorables en ratones que son alimentados con una dieta enriquecida con estos ácidos grasos poliinsaturados. El ácido linoleico ha demostrado que reduce la gravedad de esta enfermedad cuando se administra antes de la inducción de EAE [29],[30]. En otro estudio de seguimiento se demostró que el ácido linoleico podría reducir la gravedad de la EAE tanto en su estado agudo como crónico [31]. En este mismo estudio se reportó un aumento de la producción de prostaglandina E2 en ratones alimentados con una dieta rica en ácido linoleico. Por su lado, los resultados de estudios acerca de la suplementación de ácidos grasos omega-3 son menos consistentes. Dos estudios han buscado el efecto de la suplementación de omega-3 en EAE. El primero de ellos informó que el ácido linoleico y el EPA (500 mg/kg de peso corporal) agravó el curso clínico de la EAE [32]. En contraste, un segundo estudio reportó efectos preventivos gracias a la suplementación de omega-3 con DHA antes de la inducción de EAE [33]. Los investigadores informaron que el efecto beneficioso de DHA en la EAE se asoció con la reducción del número de células IFN-γ e IL-17 de producción CD4 (+), células T en bazo y SNC.

Otro estudio informó el efecto de la suplementación con omega-3 en el modelo de Cuprizone de desmielinización. En este estudio, unos ratones fueron alimentados con una

dieta enriquecida con salmón o aceite de hígado de bacalao y otros con una dieta control. Los ratones alimentados con salmón tuvieron menor actividad de la enfermedad y desmielinización medida por resonancia magnética en comparación con los otros dos grupos [34]. Los autores de este artículo concluyeron que las dietas ricas en pescados grasos podrían tener efectos protectores contra la desmielinización. Sin embargo no se han observado efectos benéficos de la administración de suplementos de omega-3 en forma de aceite de hígado de bacalao.

En un artículo reciente, Unoda *et al.* [35] investigaron el posible efecto terapéutico de EPA en la encefalomiелitis autoinmune experimental, los ratones con EAE fueron alimentados con una dieta con y sin EPA. Las puntuaciones de EAE en los ratones alimentados con EPA fueron estadísticamente más bajas que en los ratones sin EPA. En los ratones con EPA, la producción de IFN- γ e IL-17 fue notablemente inhibida mientras que los niveles de expresión de los receptores activados por el PPAR se mejoraron significativamente en el SNC. Este artículo señala como conclusión que el EPA se muestra prometedor como un nuevo agente terapéutico potencial contra la EM.

Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados se han asociado a múltiples beneficios para la salud. Existe una gran cantidad de literatura que sugiere una relación entre la dieta y EM. El consumo de granos, con alto contenido de ácido fólico (garbanzos, lentejas, granos integrales), carnes, grasas saturadas y leche se asocia a una mayor prevalencia de EM. Los beneficios encontrados en el uso de PUFA como parte del tratamiento de la EM se han descrito desde hace más de tres décadas. Aquellas intervenciones que consideran el uso de PUFA han sido asociadas con un beneficio en enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas [36], [37],[38].

Una dieta baja en grasa también fue identificada como una terapia que regularmente es adoptada por pacientes con

EM. Esta dieta la introdujo el neurólogo Roy Swank hace más de 50 años. La dieta Swank se caracteriza por una baja cantidad de grasa saturada, que no debe rebasar los 15 g, más la suplementación con aceite de hígado de bacalao. Un estudio de seguimiento realizado por Swank informó resultados positivos, sin embargo la investigación relacionada con esta misma dieta ha sido criticada por la falta de un grupo control para su comparación y una adecuada validación científica. En el caso de la EM los beneficios se han evidenciado tanto en el ámbito mental como físico, donde las evaluaciones indican una mejora significativa en la sintomatología de la enfermedad. Algunos de los efectos se han observado incluso en pacientes que consumen una dieta baja en grasas pero suplementada con ácidos grasos omega-3. Sin embargo, las pruebas con respecto a la progresión de la EM aún no son totalmente concluyentes [38],[39],[40],[41].

La suplementación dietética específicamente con ácidos grasos omega-3, según información disponible, ayuda a reducir la gravedad de la EM en pacientes con diagnóstico reciente y retrasaría la aparición de los síntomas, lo cual se hace efectivo cuando la suplementación es por medio de aceites de origen marino [38]. Desafortunadamente, no se cuenta con mucha información acerca del tema, son pocos los estudios que fundamentan su información con alguna intervención dada en pacientes con esta patología y en México son escasos los estudios donde se describan los beneficios que se pueden obtener tras la suplementación de PUFA.

La eficacia de PUFA en el tratamiento de EM se ha evaluado en distintas investigaciones. Se encontraron 4 ensayos clínicos aleatorizados, que se resumen en la Tabla 3. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen limitaciones importantes haciéndolos poco concluyentes con respecto a la eficacia de los PUFA en la EM.

Autor	Año	Pacientes	Diseño de estudio	Intervención (dosis/ día)	N	Resultados principales	Valor p
Nordvik [31]	2000	RRMS	Estudio abierto 2 años de seguimiento	EPA: 0,4 g DHA: 0,5 g	16 H:4 M:12	Reducción de la tasa media de exacerbaciones anuales, ω -3 en plasma aumentó y ω -6 disminuyeron significativamente	*
Weinstock-Guttman [30]	2005	RRMS	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado 1 año de seguimiento	FO EPA:1,98g DHA:1,32 g + restricción de grasa saturada (<15% del total de kilocalorías) OO 6g /día + restricción de grasa saturada (<30% del total de kilocalorías)	13 14	Ningún efecto sobre la tasa de recaída o discapacidad (EDSS). Efecto positivo en la salud mental y la salud física relacionada calidad de vida en la suplementación de ω -3	
Shinto [32]	2009	RRMS	Estudio abierto 6 meses de seguimiento	EPA: 2,9 DHA: 1,9	10	ω -3 puede actuar como inmunomodulador con un potencial terapéutico en los pacientes con EM	*
Torkidsen [33]	2012	RRMS	Ensayo clínico doble ciego 2 años de seguimiento	EPA: 1,35g DHA: 0,85 g Aceite de maíz:5g/ día	46 46	Ningún efecto de ω -3 en la tasa de recaída, discapacidad progresión, como monoterapia ni como complemento al tratamiento con interferón beta.	

Valores expresados

RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
 ω -3: Omega-3 ω -6: Omega 6
 H: Hombre
 M: Mujer

FO: Aceite de pescado
 OO: Aceite de Oliva

*Valor p <0,05

Tabla III. Ensayos clínicos controlados aleatorizados de la eficacia PUFA en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Discusión

Publicaciones sobre la prevención y tratamiento de la EM abren las posibilidades a la medicina moderna y han evolucionado en los últimos años. Hoy en día se conoce una amplia gama de tratamientos disponibles. Sin embargo, la efectividad de dichos tratamientos médicos ha sido variable. Es, por lo tanto, casi inevitable que muchos pacientes recurran a una terapia alternativa como ayuda en el tratamiento de la EM.

Hace más de 50 años, Swank *et al.* analizaron la incidencia de EM en diversas regiones geográficas de Noruega [24]. Estos investigadores encontraron una menor incidencia en las regiones costeras en las que la ingesta de pescado era más alto y el consumo de alimentos de origen animal fue menor. Alter *et al.* analizaron datos epidemiológicos de veintidós países [42]. La prevalencia de EM se correlacionó positivamente con la ingesta de energía total, grasa, aceite y proteína. Por encima de todo, la ingesta de alimentos de origen animal

se asoció con la prevalencia de EM. Estudios con una intervención en el aumento del consumo de ácido graso omega-3 en forma de aceite de hígado de bacalao y aceite de pescado [40], [41],[43], [44], han mostrado una tendencia hacia la reducción de la tasa y la gravedad de las exacerbaciones, en pacientes con EM.

Esparza *et al.* en 1995 demostraron una relación existente la mortalidad por EM y la grasa proveniente de la dieta [45]. Los ácidos grasos saturados, las grasas provenientes de origen animal -sin incluir alimentos de origen marino- se correlacionan positivamente con la mortalidad de esta patología. Un riesgo incrementado para EM asociado a una dieta alta energía al igual que a los alimentos de origen animal encontraron Ghadirian *et al.* justamente tres años después [46]. Este mismo estudio también reveló un efecto protector de otros nutrientes como vitamina C, tiamina, riovoflavina, calcio, potasio, fibra. En contraste, otro estudio [47] realizado solo en mujeres no encontró ninguna

asociación entre el consumo de frutas y verduras, multivitamínicos y vitaminas C y E con el riesgo de presentar EM.

Sin embargo, hay que considerar que para obtener mejores resultados en el tratamiento, se sugiere el asesoramiento en el plan de alimentación junto con la suplementación de vitaminas con el objetivo de reducir las tasas de exacerbaciones y mejorar la función en pacientes con EM, justo como lo manejaron Nordvik *et al.* en su estudio [23]. Asegurar la disminución del consumo de grasas saturadas, el incremento del consumo de pescado a tres o cuatro veces por semana junto con el consumo de frutas y verduras además de la disminución del consumo de azúcar, café y el abandono del hábito tabáquico, indudablemente traerá mejores resultados a los pacientes con EM.

Algunos datos demuestran que una dieta baja en grasa podría tener potencial alto para disminuir la carga de la enfermedad física y emocional en pacientes con EM; aunque la dieta muy baja en grasa complementada con los efectos del aceite de pescado surgió como una forma más eficiente comparada con la de aceite de oliva. Ambas intervenciones dietéticas con poca grasa fueron bien toleradas y se asocia con una disminución en el número de recaídas. Sin embargo los estudios revisados tienen varias limitaciones como el pequeño número de pacientes que participan y la implementación de intervenciones simultáneas.

Estudios han demostrado que una reducción en la cantidad de la ingesta de grasas ha mejorado la respuesta inmune y la suplementación de PUFA, específicamente de omega-3, reducen la proliferación de ciertos factores como neutrófilos, monocitos y linfocitos incluyendo el proceso inflamatorio [48], [49].

Los pacientes con enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple a menudo se encuentran atraídos a terapias donde se prometen soluciones para el control de su enfermedad [50],[51] y donde las opciones en las modificaciones en la dieta parecen muy atractivas. Sin embargo, hay que buscar la adherencia de los pacientes a un régimen de alimentación estricto por periodos prolongados. La alta tasa de deserción ha sido una de las dificultades más importantes que se ha presentado, por lo tanto se necesita recabar información sobre la adherencia al tratamiento por periodos prolongados. Este último punto requiere de investigaciones a futuro.

Diversos investigadores sugieren que muchos pacientes sufren de diversas formas de malnutrición, como pérdida de peso, o incluso un peso por arriba de la meta o alguna deficiencia de vitaminas. La proporción de quienes puedan presentar desnutrición o una pérdida de peso aumenta [52] en quienes presentan una discapacidad grave. La pérdida de peso ha sido encontrada frecuentemente [52], [53] aunada a otros factores relacionados como la disfagia o adinamia, náuseas o diarrea (estos últimos por los fármacos empleados) que pueden contribuir potencialmente al desarrollo de la misma. Los síntomas pueden ser comunes y a menudo pueden pasar por alto en

estos pacientes, lo que se traduce en subestimaciones de la prevalencia real [54]. Estos y otros desequilibrios nutricionales además de ser comunes pueden influir en el curso de la EM y por supuesto en la calidad de vida del paciente, por lo tanto, para cada uno de ellos se requiere un enfoque interdisciplinario incluyendo un asesoramiento dietético.

Por último, los ensayos clínicos aleatorizados son preferibles para la demostración de la eficacia, ya que tienen el diseño menos susceptible a sesgos. Pero estas pruebas tienen limitaciones propias; los ensayos que han evaluado la eficacia de varios PUFA típicamente contenían pequeños tamaños de muestra o períodos de seguimiento cortos, lo que redujo su poder para detectar efectos pequeños y eventos adversos.

Conclusiones

Hay algunos indicios que permiten sugerir que la dieta con una ingesta alta de EPA y DHA podrían contribuir a la prevención e incidencia de una enfermedad neurodegenerativa como lo es la Esclerosis Múltiple. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios controlados, las dosis, duración y de las variables de desenlace, el pequeño tamaño de muestra y posibles sesgos hacen que al momento no exista evidencia concluyente sobre la utilidad de la suplementación con PUFA como terapia coadyuvante en EM. Para corroborar estos posibles beneficios, si los hubiera, cualquier resultado positivo debe ser seguido a largo plazo.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), traducido al castellano por *Medwave*, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo, ni tener conflictos de intereses con la materia del artículo.

Referencias

1. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):268-77. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Harbige LS. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease. *Proc Nutr Soc.* 1998 Nov;57(4):555-62. | [PubMed](#) |
3. Yadav V, Shinto L, Bourdette D. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 May;6(3):381-95. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol.* 2005 Sep;252(Suppl 3):iii3-iii9. | [PubMed](#) |
5. Casanova-Estruch B, Coret-Ferrer F, Landete L, Bursal M. [Axonal involvement in multiple sclerosis. Current concepts]. *Rev Neurol.* 2000 May 16-31;30(10):972-6. | [PubMed](#) |

6. Mouzaki A, Tselios T, Papathanassopoulos P, Matsoukas I, Chatzantoni K. Immunotherapy for multiple sclerosis: basic insights for new clinical strategies. *Curr Neurovasc Res*. 2004 Oct;1(4):325-40. | [PubMed](#) |
7. Alemany-Rodríguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, Pérez-Viéitez MC, Reyes-Yáñez MP, Déniz-Naranjo MC, et al. [Autoimmune diseases and multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 2005 May 16-31;40(10):594-7. | [PubMed](#) |
8. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Hawker K, Frohman E. Multiple sclerosis. *Prim Care*. 2004 Mar;31(1):201-26. | [PubMed](#) |
10. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. [Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study]. *Rev Neurol*. 2003 Jun;36(11):1019-22. | [PubMed](#) |
11. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology*. 1979 Sep;29(9 Pt 1):1228-35. | [PubMed](#) |
12. Ruiz García D, Solar Salaberry LA. Esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2006;22(2):1-11. | [Link](#) |
13. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, Cohen JA. Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med*. 2006 Jan;73(1):91-102. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci*. 1993 Feb;20(1):17-29. | [PubMed](#) |
15. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*. 2008 Feb;194(1-2):7-17. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Harbige LS, Sharief MK. Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98 Suppl 1:S46-53. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Galli C, Marangoni F. Recent advances in the biology of n-6 fatty acids. *Nutrition*. 1997 Nov-Dec;13(11-12):978-85. | [PubMed](#) |
18. deDeckere EAM, Korver O, Verschuren PM, Katan MB. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(10):749-53. | [PubMed](#) |
19. Caron MF, White CM. Evaluation of the antihyperlipidemic properties of dietary supplements. *Pharmacotherapy* 2001;21(4):481-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2774-83. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Erkkilä A, de Mello VD, Risérus U, Laaksonen DE. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res*. 2008 May;47(3):172-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol*. 2001 Oct;6(5):437-49. | [PubMed](#) |
23. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*. 2000 Sep;102(3):143-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med*. 1952 May 8;246(19):722-8. | [PubMed](#) |
25. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem*. 2007 May;101(3):577-99. Epub 2007 Jan 25. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1505S-1519S. | [PubMed](#) | [Link](#) |
27. Liuzzi GM, Latronico T, Rossano R, Viggiani S, Fasano A, Riccio P. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells--implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochem Res*. 2007 Dec;32(12):2184-93. | [PubMed](#) |
28. Liuzzi GM, Latronico T, Fasano A, Carlone G, Riccio P. Interferon-beta inhibits the expression of metalloproteinases in rat glial cell cultures: implications for multiple sclerosis pathogenesis and treatment. *Mult Scler*. 2004 Jun;10(3):290-7. | [PubMed](#) |
29. Meade CJ, Mertin J, Sheena J, Hunt R. Reduction by linoleic acid of the severity of experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig. *J Neurol Sci*. 1978 Feb;35(2-3):291-308. | [PubMed](#) |
30. Hughes D, Keith AB, Mertin J, Caspary EA. Linoleic acid therapy in severe experimental allergic encephalomyelitis in the guinea-pig: suppression by continuous treatment. *Clin Exp Immunol*. 1980 Jun;40(3):523-31. | [PubMed](#) |
31. Harbige LS, Layward L, Morris-Downes MM, Dumonde DC, Amor S. The protective effects of omega-6 fatty acids in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in relation to transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) up-regulation and increased prostaglandin E2 (PGE2) production. *Clin Exp Immunol*. 2000 Dec;122(3):445-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Harbige LS, Morris M, Amor S. Modulatory action of essential fatty acids on experimental allergic encephalomyelitis (EAE). *J Neuroimmunol*. 1994;52(2):113 | [CrossRef](#) |
33. Kong W, Yen JH, Ganea D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation, inhibits antigen-specific Th1/Th17 differentiation and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun*. 2011 Jul;25(5):872-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Torkildsen Ø, Brunborg LA, Thorsen F, Mørk SJ, Stangel M, Myhr KM, et al. Effects of dietary intervention on MRI activity, de- and remyelination in the cuprizone model for demyelination. *Exp Neurol*. 2009 Jan;215(1):160-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

35. Unoda K, Doi Y, Nakajima H, Yamane K, Hosokawa T, Ishida S, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2013 Mar 15;256(1-2):7-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009 Feb-Mar;80(2-3):131-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
37. Ikemoto A, Ohishi M, Sato Y, Hata N, Misawa Y, Fujii Y, et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor. *J Lipid Res.* 2001 Oct;42(10):1655-63. | [PubMed](#) |
38. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005 Nov;73(5):397-404. | [PubMed](#) |
39. Swank RL, Grimsgaard A. Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr.* 1988 Dec;48(6):1387-93. | [PubMed](#) | [Link](#) |
40. Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet.* 1990 Jul 7;336(8706):37-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
41. Swank RL. Multiple sclerosis: twenty years on low fat diet. *Arch Neurol.* 1970 Nov;23(5):460-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
42. Alter M, Yamoor M, Harshe M. Multiple sclerosis and nutrition. *Arch Neurol.* 1974 Oct;31(4):267-72. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
43. Bates D. Lipids and multiple sclerosis. *Biochemical Society Transactions.* 625th meeting, London 1988;17:289-91.
44. Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Jan;52(1):18-22. | [PubMed](#) | [Link](#) |
45. Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol.* 1995 Oct 1;142(7):733-7. | [PubMed](#) |
46. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol.* 1998 Oct;27(5):845-52. | [PubMed](#) |
47. Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology.* 2001 Jul 10;57(1):75-80. | [PubMed](#) |
48. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition.* 2001 Jul-Aug;17(7-8):669-73. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
49. Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, et al. Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1287-95. | [PubMed](#) | [Link](#) |
50. Ebers P. *Multiple Sclerosis*, Pennsylvania: FA. Davis Company, 1998: 404-420
51. Slawta JN, Wilcox AR, McCubbin JA, Nalle DJ, Fox SD, Anderson G. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Dec;84(12):1823-30. | [PubMed](#) |
52. Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet.* 2001 Oct;14(5):349-57. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
53. Williams CM, Lines CM, McKay EC. Iron and zinc status in multiple sclerosis patients with pressure sores. *Eur J Clin Nutr.* 1988 Apr;42(4):321-8. | [PubMed](#) |
54. Thomas FJ, Wiles CM. Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1999 Aug;246(8):677-82. | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Av. Universidad N° 655
 CP 62100, Cuernavaca
 Morelos,
 México



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.