

Eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica

INFORME TÉCNICO

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica

INFORME TÉCNICO

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Castro-Campos, José Luis

Eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica. José Luis Castro Campos, Elena Baños Álvarez, Isabel María Martínez Férrez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.

62 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad)

Depósito legal: SE 831-2020

1. Dieta Macrobiótica 2. Terapia Nutricional 3. Terapias Complementarias I. Baños Álvarez, Elena II. Martínez Férrez, Isabel III. Rosario Lozano, María Piedad VI. Blasco Amaro, Juan Antonio Andalucía. AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: José Luis Castro Campos, Elena Baños Álvarez, Isabel María Martínez Férrez, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Este informe se enmarca dentro de los objetivos del “Plan de Protección de la Salud frente a las pseudoterapias” impulsado por el Ministerio de Sanidad, y el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía.
Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
Web: www.aetsa.org
Ministerio de Sanidad.
Paseo del Prado 18.
28014 Madrid
España – Spain

NIPO: 133-20-111-0

Depósito Legal: SE 831-2020



Cita sugerida: Castro-Campos JL, Baños-Álvarez E, Martínez-Férrez IM, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JL. Eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2020.

Eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica

INFORME TÉCNICO

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Revisión externa

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

AETSA y los autores agradecen el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones a los revisores de este documento, incluyendo a sociedades científicas, colegios profesionales, asociaciones de pacientes, de consumidores y de practicantes.

Los autores de este informe agradecen el esfuerzo realizado a Agnieszka Dobrzinska por su labor en las tareas de documentación y traducción y a Carlos Bruquetas por las tareas realizadas para la revisión del documento.

Resumen ejecutivo

Introducción

La dieta macrobiótica ha sido definida como una forma de comer basada en el principio del Yin y el Yang, buscando el equilibrio físico y emocional a través de la alimentación.

Este enfoque de la nutrición se basa en el consumo de alimentos orgánicos cultivados localmente, vegetales, alimentos integrales y disminución de grasas, azúcares y alimentos procesados. Todo el consumo debe mantener un equilibrio entre sus componentes y el aporte de energía que supone para la persona, con el objetivo de mejorar, controlar o curar enfermedades.

En general se ha planteado su uso para una gran variedad de situaciones o condiciones clínicas.

Objetivos

Identificar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad y la eficacia de la dieta macrobiótica en el tratamiento de cualquier indicación clínica.

Metodología

Revisión sistemática de revisiones sistemáticas con o sin metanálisis y de ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados. Para ello se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para localizar estudios que valorasen la seguridad o eficacia de la dieta macrobiótica como tratamiento de situaciones clínicas. Las estrategias de búsqueda se ejecutaron en junio de 2019 en las principales bases de datos referenciales. La selección, extracción de datos, su síntesis y la valoración de la calidad de la evidencia se llevaron a cabo por pares. La calidad de la evidencia fue evaluada haciendo uso de las herramientas AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas, y RoB 2.0, en el caso de ensayos clínicos.

Resultados

Se identificaron y analizaron 5 documentos que aportaban información sobre dos estudios. En ambos, la dieta macrobiótica empleada fue la Ma-Pi 2 sobre pacientes con diabetes mellitus tipo II y sobre pacientes no diabéticos que presentaban episodios de hipoglucemias reactivas. Esta dieta macrobiótica se comparó con dietas elaboradas mediante el uso de recomendaciones clínicas de expertos en estas patologías.

La calidad de los estudios encontrados sobre dieta macrobiótica se determinó como baja o incierta. Presentaban falta de información sobre aspectos metodológicos y además no disponían de protocolos previamente publicados en los que poder determinar la metodología y análisis planeados por sus autores. Entre las principales limitaciones de los estudios es que se realizaban sobre un número de pacientes muy reducido. Los análisis sólo se realizaban para los pacientes disponibles y no para todos los aleatorizados inicialmente. Las intervenciones se desarrollaban en periodos de seguimientos cortos de duración menor a un mes.

En los estudios revisados, no se identificó ninguna reacción adversa relacionada con el uso de esta dieta. Respecto a la eficacia, a pesar de las limitaciones de los estudios, tanto la dieta macrobiótica como la dieta con la que se comparó mejoraron los resultados para las variables analizadas en cada uno de los estudios. Si bien, para la dieta macrobiótica los datos fueron significativamente mejores en la disminución de los niveles de glucosa en sangre después de las comidas, en la reducción de uno de los marcadores de inflamación (IGF-1), en la modificación de los perfiles de microbiota intestinal, en el porcentaje de cambio de la esclerostina sérica y en el control de la aparición de hipoglucemias reactivas durante el día.

Conclusión

La baja calidad de los estudios identificados no permite extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica en la mejora o control de enfermedades. Se requieren estudios adicionales de mayor calidad.

Resumen dirigido a la ciudadanía

Nombre de la técnica con pretendida finalidad sanitaria	Dieta macrobiótica
Definición de la técnica e indicacionesclínicas	Forma de alimentación basada en el principio del Yin y el Yang, que busca el equilibrio físico y emocional. Este enfoque se basa en el consumo de alimentos orgánicos cultivados localmente, vegetales y alimentos integrales con disminución de la ingesta de grasas, azúcares y alimentos procesados. Todo el consumo debe mantener un equilibrio entre sus componentes y el aporte de energía que supone para la persona, con la finalidad pretendida de mejorar, controlar o curar enfermedades
Conclusión Final	No hay información suficiente que permita conocer su eficacia en la mejora o control de enfermedades ni sobre su seguridad
Resultados Claves	Solo se ha identificado dos estudios de esta dieta en pacientes con diabetes mellitus tipo II y en pacientes no diabéticos con hipoglucemias reactivas. Los resultados sobre su eficacia son insuficientes para determinar su efecto real sobre la población diabética general. Lo mismo sucede con sus resultados sobre seguridad, que aunque no se hayan identificado reacciones adversas tras su utilización, es necesario comprobar su efecto durante más tiempo y a un mayor número de enfermos que el analizado por los estudios
Calidad de la evidencia	La calidad de los estudios evaluados es baja, por lo que no ofrece confianza en sus resultados

Índice

Introducción	17
Descripción de la dieta macrobiótica	18
Descripción de las indicaciones clínicas	19
Descripción de la intervención de referencia	19
Objetivos y alcance del informe	21
Metodología	23
Fuentes de información y estrategias de búsqueda	23
Selección de estudios	24
Calidad de los estudios	26
Extracción de datos y síntesis de la evidencia	26
Participación de agentes de interés	27
Resultados	29
Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	29
Descripción y análisis de resultados	32
Discusión.....	35
Conclusiones.....	39
Referencias bibliográficas	41
Anexos	45
Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas.....	45
Anexo 2. Organizaciones contactadas	48
Anexo 3. Diagrama de flujo	51
Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo.....	52
Anexo 5. Dieta Ma-Pi 2 estudio MADIAB	53
Anexo 6. Características de los estudios incluidos en el análisis	59
Anexo 7. Valoración de la calidad de la evidencia	61

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Bases de datos consultadas	23
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.....	26
Tabla 3. Resumen de resultados de las variables primarias de los artículos relacionados con los estudios.....	33
Figura 1. Carta informativa enviada	49

Introducción

Este informe se enmarca en los objetivos del “Plan de Protección de la Salud frente a las pseudoterapias” impulsado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Su principal objetivo es proporcionar a la ciudadanía información veraz para que pueda diferenciar las prestaciones y tratamientos cuya eficacia terapéutica o curativa ha sido contrastada científicamente de todos aquellos productos y prácticas que, en cambio, no lo han hecho.

El Plan contempla cuatro líneas de actuación y la primera de ellas es generar, difundir y facilitar información, basada en el conocimiento y en la evidencia científica más actualizada y robusta de las pseudoterapias a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS).

Con el fin de avanzar en esta línea se ha asignado una línea de actividad para el apoyo a la evaluación de la evidencia científica que se requiere desde el Plan de Protección de la Salud frente a las pseudoterapias en el marco del Plan de trabajo Anual de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Como punto de partida se elaboró un análisis exploratorio inicial, basado en una revisión de las publicaciones científicas (revisiones sistemáticas y ensayos clínicos), limitada temporalmente al período 2012-2018, en una base de datos médica (Pubmed), en el que se registró un listado de 72 de las 139 técnicas o procedimientos contemplados para los que no se han identificado ensayos clínicos o revisiones sistemáticas publicados durante el periodo 2012-2018 que proporcionen evidencia científica. Por tanto, para estas técnicas no se localizó soporte en el conocimiento científico con metodología lo suficientemente sólida (ensayos clínicos o revisiones sistemáticas) que sirviera para evaluar su seguridad, efectividad y eficacia, de manera que se clasificaron como pseudoterapias según la definición del mencionado Plan. Se considera pseudoterapia a la sustancia, producto, actividad o servicio con pretendida finalidad sanitaria que no tenga soporte en el conocimiento científico ni evidencia científica que avale su eficacia y su seguridad.

Para las restantes técnicas en las que se localizaron publicaciones científicas con la búsqueda realizada, se ha planificado un procedimiento de evaluación progresivo, para analizarlas en detalle. En este marco se incluye la evaluación de la eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica.

Descripción de la dieta macrobiótica

La macrobiótica es un estilo de vida basado en los postulados del “Yin y el Yang,” definido como un sistema quasi-religioso filosófico por su fundador Georges Ohsawa (1893-1966) y que popularizó Michio Kushi posteriormente en la década de los 70 en los Estados Unidos. El Yin y Yang son fuerzas opuestas que se cree que describen todos los componentes de la vida y el universo. En la macrobiótica, la visión mundial del equilibrio se materializa en la dieta, incluida la selección, preparación y consumo de alimentos. Procedente de Oriente, es utilizada con la pretendida finalidad de mejorar y tratar dolencias y enfermedades incluido el cáncer¹⁻³.

Kushi llama a los tratamientos convencionales de radioterapia, quimioterapia y cirugía “violentos o artificiales” así como “tóxicos y antinaturales.” Afirmaba, en relación a los pacientes con cáncer, que los tratados solo macrobióticamente comparados con pacientes tratados convencionalmente y que luego son tratados macrobióticamente tenían, a menudo, una recuperación más complicada y difícil⁴.

En el documento del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad publicado en el año 2011 se definió la dieta macrobiótica como: *“una manera de comer basada en el principio de equilibrio del Yin y el Yang. Se basa en la búsqueda del equilibrio físico y emocional a través de la nutrición”*⁵. Según el tesoro de MedLine MESH, esta dieta se define como *“Enfoque de la nutrición basado en los cereales integrales, judías, vegetales cocinados y el principio chino del YIN-YANG. Defiende una dieta consistente en alimentos orgánicos cultivados localmente, vegetales de estación, carbohidratos complejos y disminución de grasas, azúcares y alimentos procesados”*⁶.

La dieta macrobiótica consiste por tanto en el consumo de una serie de alimentos que siguen una determinada proporcionalidad entre sus nutrientes, componentes y aporte calórico con la finalidad pretendida de mejorar, controlar o curar enfermedades como el cáncer, las complicaciones que ocasiona la diabetes mellitus o las inflamaciones intestinales, entre otras muchas.

Se ha descrito que la dieta macrobiótica podría reducir los niveles de grasa y colesterol, así como el peso corporal y otros cambios asociados al consumo de dietas bajas en grasa. Entre esos cambios también se incluyen la disminución de la presión arterial y menores posibilidades de contraer enfermedades cardíacas y ciertos tipos de cáncer que parecen estar relacionados con el consumo de grasas, como el cáncer de mama⁷.

Desde la perspectiva de su seguridad, la bibliografía consultada destacó que este tipo de dietas, como para cualquier otra que no sea equilibrada en cuanto a su composición cualitativa y cuantitativa, así como en cuanto a sus pautas de consumo por exceso o por defecto, puede llegar a plantear serios

problemas de salud. Así como ejemplo la dieta Zen macrobiótica llevada al extremo fue denunciada por su potencial daño en la salud por la Asociación Médica de Estados Unidos sobre Consejo de alimentos y nutrientes, allá por los años 70. Otros estudios denotan su riesgo en producir dolencias o situaciones clínicas desfavorables en pacientes y usuarios de esta dieta, especialmente en niños como consecuencia de un déficit nutricional^{3,8-11}.

Descripción de las indicaciones clínicas

En general se ha planteado el uso de la dieta macrobiótica en una gran variedad de situaciones o condiciones clínicas siendo difícil y complicada su identificación. Será objeto del presente estudio, con base en la metodología empleada, identificar las situaciones clínicas en las que se está utilizando.

Descripción de la intervención de referencia

Las intervenciones basadas en dietas específicas, para mejorar o prevenir enfermedades, son muy numerosas y todas van condicionadas en función de las características propias de los pacientes. Dado que no existen unas indicaciones específicas de la dieta macrobiótica, se hace complicado identificar las opciones habituales de la misma.

Objetivos y alcance del informe

El objetivo principal de este informe es identificar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad y la eficacia de la dieta macrobiótica en el tratamiento de cualquier indicación clínica.

Objetivos específicos:

- Identificar las patologías o las condiciones clínicas en las que se usa la dieta macrobiótica y que presenten evidencia científica.
- Identificar la composición nutricional de las dietas macrobióticas con evidencia científica.

Metodología

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

En primer lugar se realizó una búsqueda exploratoria para identificar informes de síntesis de evidencia (revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías y guías de práctica clínica basadas en evidencia) que aportaran una idea del número de evidencia utilizable sobre el tema de estudio y permitieran reconocer los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda que se realizaría posteriormente.

Debido a la gran heterogeneidad de la evidencia disponible en cuanto al significado del término “macrobiota o macrobiótica”, así como que la mayoría de las intervenciones identificadas se basaban en la dieta, se decidió localizar la evidencia que hiciese referencia a los términos de “dieta macrobiótica” en español, inglés y francés. En segundo lugar, se estableció una búsqueda estructurada y sistematizada específica según formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-*Outcomes*) empleando terminología libre y controlada para identificar los principales estudios relevantes. Las bases de datos electrónicas consultadas cubrieron un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2014 hasta junio de 2019 (a excepción AMED) y fueron las siguientes (tabla 1):

Tabla 1. Bases de datos consultadas	
Base de datos	Periodo de búsqueda
AMED	1985 - septiembre 2019
COCHRANE	Últimos 5 años
EMBASE	Últimos 5 años
MEDLINE	Últimos 5 años
PUBMED	Últimos 5 años
TripDataBase	Últimos 5 años
WOS	Últimos 5 años
CRD	Últimos 5 años
ECRI	Últimos 5 años

Así mismo se consultaron las páginas webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias nacionales e internacionales, tales como la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (REDETS), *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *The European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) y la agencia canadiense *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health* (CADTH); además de registros de ensayos clínicos entre los que se encontraban *Clinicaltrials.gov*, *ISRCTN Registry* y *WHO International Clinical Trials Registry*.

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas se muestran en el anexo 1.

Selección de estudios

Dos revisores de forma independiente filtraron todas las referencias identificadas por título y resumen, usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Tipos de estudios

Se incluyeron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados, en los idiomas español, inglés y francés. Se excluyeron estudios con cualquier otro tipo de diseño, entre ellos, estudios controlados no aleatorizados, series de casos, observacionales (cualitativos y/o cuantitativos), revisiones narrativas, resúmenes a congresos, opiniones de expertos, tesis doctorales, comentarios, editoriales y cartas al editor y estudios realizados en animales.

En el caso de estudios primarios en los que solo una proporción de los participantes cumpliera nuestros criterios de inclusión, fueron incluidos siempre y cuando los resultados se presentaran de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.

Tipos de participantes

No se estableció ninguna restricción en cuanto al tipo de situación clínica, situación de salud, edad o condición de salud, en la que se encontraban o debían encontrarse dichos pacientes.

Tipo de intervención

Se incluyeron los estudios en los que la intervención experimental consistía en el uso de la dieta denominada “dieta macrobiótica”, que tuviese identificada su composición cualitativa y cuantitativa.

Se excluyeron de este análisis los estudios que analizaban el uso combinado de diferentes dietas (salvo aquellos en los que los resultados se proporcionaban de forma independiente) o con otras intervenciones no farmacológicas, como la modificación de estilos de vida, entre otros, así como los que no proporcionaban información detallada de la composición de la dieta macrobiótica.

Tipos de comparador

Se incluyeron los estudios en los que la intervención a comparar fuese dieta estándar, habitual o específica en la que se identificase su composición cualitativa y cuantitativa.

Se excluyeron estudios en los que el comparador fuese otra dieta macrobiótica o dieta de tratamiento habitual, sin especificación de su composición (cualitativa y cuantitativa).

Tipos de medidas de resultados (desenlaces)

Se incluyeron los estudios que aportasen suficiente información en términos de salud sobre cualquier desenlace considerado como resultado primario y secundario. De esa forma se incluyeron los estudios que incluían, como mínimo, una evaluación inicial y una evaluación posterior a la intervención.

En la tabla 2 se muestran resumidamente los criterios de inclusión y exclusión descritos.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.		
	Criterios de inclusión	Motivo de exclusión
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos Ensayos clínicos aleatorizados	Estudios controlados no aleatorizados, series de casos, observacionales (cualitativos y/o cuantitativos), revisiones narrativas, resúmenes a congresos, opiniones de expertos, tesis doctorales, comentarios, editoriales y cartas al editor y estudios realizados en animales
Población	Sin restricción en cuanto a patología, edad o situación clínica	
Intervención	Identificación cualitativa y cuantitativa de la dieta macrobiótica	Estudios que analizaban el uso combinado de diferentes dietas (salvo aquellos en los que los resultados se proporcionaban de forma independiente) o con otras intervenciones no farmacológicas, como la modificación de estilos de vida entre otros
Comparador	Dieta estándar, habitual o específica en la que se identificase su composición cualitativa y cuantitativa	Otra dieta macrobiótica o dieta de tratamiento habitual sin especificación de su composición (cualitativa y cuantitativa)
Resultados	Cualquier desenlace en términos de salud, considerados como resultados primarios y secundarios	

Calidad de los estudios

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y si no se alcanzaba el consenso, se consultó con un tercer revisor.

La evaluación de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se llevó a cabo con la herramienta RoB-2 de la Colaboración Cochrane¹³ para la evaluación del riesgo de sesgo.

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los datos de los estudios incluidos fueron extraídos utilizando un formulario elaborado específicamente para este informe, con el que se desarrollaron posteriormente las correspondientes tablas de evidencia. Este formulario recoge las variables más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe:

- Características generales del estudio, datos bibliométricos (autor principal, año de publicación), país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, objetivo del estudio, diseño del estudio, seguimiento y criterios de inclusión y exclusión.
- Características de la población: número de pacientes, edad, condiciones clínicas.
- Intervención.
- Comparador.
- Medida de resultado.

El proceso de extracción de datos de los estudios seleccionados se realizó por pares, de forma independiente. Cualquier posible desacuerdo se resolvió por consenso. Se elaboraron tablas de evidencia a partir de los formularios de extracción de datos.

Se realizó un análisis descriptivo y narrativo de las tablas de evidencia y síntesis de las principales medidas de resultado. La información recopilada se presentó como síntesis cualitativa o cuantitativa, en función de la evidencia que fuese identificada.

Participación de agentes de interés

Para asegurar la participación de los agentes con interés en la dieta macrobiótica, se les invitó a realizar aportaciones de documentación científica. En primer lugar, el procedimiento consistió en la obtención de un listado de posibles agentes de interés. El listado se conformó con los datos procedentes del Registro Nacional de Asociaciones del Ministerio del Interior, relacionadas con la dieta macrobiótica disponibles en el anexo 2. Posteriormente se les envió una carta por correo certificado y por correo electrónico, informándoles de los dos aspectos importantes relacionados con su participación: por un lado, poner en conocimiento el alcance, objetivos del proyecto y criterios de inclusión que se utilizarían para la selección de la evidencia científica, y por otro, invitarles a aportar información científica adicional que considerasen relevante en un plazo determinado de tiempo. En el anexo 2 se encuentran las organizaciones consultadas y de éstas, las que respondieron a dicha invitación, así como la carta empleada.

Tras la elaboración del informe preliminar, se procedió a la fase de revisión externa, donde se invitó a participar a aquellas asociaciones legalmente constituidas del territorio nacional y relacionadas con las ciencias o el ámbito de la salud. El listado de las asociaciones que finalmente participaron se encuentra disponible en el apartado “Revisión externa”, dentro del anexo 2.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Como resultado de las búsquedas electrónicas realizadas hasta junio de 2019 (septiembre en el caso de la base de datos AMED), se obtuvo un total de 91 citas, de las que 49 referencias fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 42 referencias restantes, 32 fueron excluidas por el título, las palabras clave y la lectura del resumen, por no cumplir criterios de inclusión. Se obtuvieron los textos completos de un total de 10 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. De éstos, solo cinco documentos, referentes a dos ensayos clínicos aleatorizados, cumplieron los criterios de inclusión. El diagrama de flujo de los estudios a través del proceso de revisión se muestra en el anexo 3 y en el anexo 4 se ofrece la relación de referencias excluidas a texto completo junto a sus motivos de exclusión.

De los resultados de un ensayo clínico se publicaron 4 artículos¹⁴⁻¹⁷ en los que se presentaban distintas variables de resultado, y que se han tenido en cuenta en la valoración de este estudio.

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron dos ensayos clínicos aleatorizados¹⁴⁻¹⁸.

El primero de ellos analizó un total de 51 pacientes, procedentes de la aleatorización de 56 pacientes (3 participantes del grupo intervención y 2 en el grupo control abandonaron el ensayo), de los cuales finalmente 25 pertenecían al grupo intervención y 26 al grupo control¹⁴.

Todos los pacientes tenían el siguiente criterio de inclusión: pacientes diagnosticados de diabetes mellitus un año antes del comienzo del ensayo con indicación de dieta o tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales, o bien en tratamiento con ambas intervenciones en pacientes diagnosticados seis meses antes de entrar en el estudio. Además, todos ellos debían presentar obesidad o sobrepeso con un índice de masa corporal entre 27 y 45 kg/m², con edades comprendidas entre los 40 y 75 años de edad. El estudio tuvo una duración de 21 días.

La intervención consistió en la introducción de una dieta macrobiótica denominada Ma-Pi 2, cuya composición general era a base de granos integrales, legumbres y vegetales. La fuente principal de bebida fue té verde

tostado. El límite de calorías era de 1900 Kcal/día y 1700 Kcal/día en hombres y mujeres, respectivamente. Se trataba de una dieta isocalórica cuya energía procedía en un 72 % de los hidratos de carbono, 18 % de la grasa y el resto de las proteínas. Presenta una composición en fibra de 30 g/1000 Kcal. Para más detalle de esta dieta, la descripción completa de la misma se incluye en versión original (suplemento original del estudio analizado) en el anexo 5.

El grupo control recibió una dieta adaptada a la Mediterránea cuya procedencia energética era del 50 % de los hidratos de carbono, el 30 % de la grasa y el resto de proteínas. Presentaba una composición en fibra de 20 g/1000 Kcal.

Las variables principales a estudiar fueron cambios en la determinación de glucosa sanguínea pre y postprandial. Como variables secundarias se analizó la resistencia a insulina, y el perfil lipídico y antropométrico. Adicionalmente a este ensayo se localizaron otras tres referencias (estudios *post hoc*) que analizaban otras variables¹⁵⁻¹⁷.

El otro ensayo clínico tuvo un diseño aleatorizado cruzado¹⁸ y se realizó en pacientes mayores de 18 años que presentaban hipoglucemias reactivas. En este caso la intervención consistió en comparar dos grupos que secuencialmente utilizaban las mismas dietas, la de control y la dieta macrobiótica denominada Ma-Pi 2, aunque en distintos momentos. Así un grupo empezaba con la dieta control durante tres días para posteriormente pasar a la mañana siguiente del cuarto día a la dieta Ma-Pi 2 durante tres días más, mientras que el otro grupo comenzaba justamente al contrario, primero Ma-Pi 2 y después una de control. En este caso la variable principal a analizar fue el número de hipoglucemias reactivas, es decir cuántas veces se identificaban valores menores a 70 mg/dL de glucosa en sangre.

La dieta Ma-Pi 2 estaba constituida energéticamente por 2000 Kcal/día para hombres y 1800 Kcal/día para las mujeres. Tenía una composición en 72% de carbohidratos, 18 % grasa, 10 % de proteínas y como mínimo 30 g/1000 kcal de fibra alimentaria.

La dieta control consistía en un 50% de carbohidratos, 20 % de grasa, 30 % de proteínas y como mínimo 20 g/1000 kcal de fibra alimentaria.

En anexo 6 se muestra un resumen de las características de los estudios analizados.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

De los estudios incluidos, 4 se correspondían con el mismo ensayo clínico aleatorizado, pero analizando variables resultado diferentes. De estos 4 estudios, 2 presentaban un riesgo de sesgo incierto^{14,15} y otros dos un riesgo de sesgo alto^{16,17}.

Comenzando por los estudios con riesgo de sesgo incierto^{14,15}, este se debía principalmente a la falta de información en los dominios relacionados con el proceso de aleatorización (dominio 1), desviación de la intervención prevista (dominio 2) y selección de resultados informados (dominio 5). No se identificó un protocolo del estudio publicado inicialmente, así que se desconoce si esos resultados estaban planeados desde el inicio del estudio o si había alguno más indicado que no fue publicado. Además, no existía ocultación de la asignación para pacientes y dietistas, aunque sí para los encargados en tomar las muestras de sangre y analizarlas antes de realizar el análisis estadístico.

En el caso de los estudios que presentaban alto riesgo de sesgo^{16,17}, este se producía por varios motivos. Por una parte, presentaban riesgo incierto de sesgo en los dominios relacionados con el proceso de aleatorización (dominio 1), desviación de la intervención prevista (dominio 2), medición de medidas resultado (dominio 4) y selección de resultados informados (dominio 5). Como en el caso anterior, este riesgo incierto se debía a la falta de información en algunos aspectos y a la ausencia de ocultación de la asignación, tanto para pacientes como para dietistas. Además, las variables principales evaluadas no se encontraban entre las variables resultado del estudio original (probablemente fuera de protocolo). Por otra parte presentaban riesgo de sesgo alto en el dominio relacionado con ausencia de datos de medidas de resultado (dominio 3), porque a pesar de utilizar la misma población que el ECA MADIAB, no empleaban el mismo tamaño muestral sin explicar las pérdidas y sin hacer análisis por intención de tratar.

Cabe señalar que todos estos estudios tenían un tamaño muestral pequeño, que oscilaba entre 51 y 40 pacientes y que las medidas de resultado se calculaban a corto plazo (21 días).

En relación al otro estudio (ensayo MAHYP)¹⁸, presentaba unas limitaciones metodológicas similares a las del estudio MADIAB pero con un diseño cruzado en el que utilizaban un tamaño muestral aún menor (12 pacientes durante un seguimiento de 6 días). De forma global, presentaba un riesgo de sesgo incierto debido a falta de información en los dominios 1 y 5, aunque por diseño, la falta de ocultación de la secuencia de aleatorización pudo no afectar a los resultados obtenidos, siendo de mayor consideración el corto periodo de seguimiento que presentaba, el tamaño del estudio y la ausencia de protocolo previamente publicado. En el anexo 7 se detalla resumidamente la calidad de los estudios analizados.

Descripción y análisis de resultados

Seguridad

En ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos se identificaron eventos adversos relacionados con la seguridad de ninguna de las dos dietas (ni la dieta experimental ni la dieta comparador), aunque el seguimiento de los estudios fue de muy corta duración (menor a un mes).

Eficacia

Soare *et al.*¹⁴ compararon el efecto de la dieta Ma-Pi 2 frente a una dieta control basada en la dieta Mediterránea en pacientes diabéticos con sobrepeso y obesos, con la hipótesis de que la dieta Ma-Pi 2 provocaría una disminución de la concentración de la glucosa en sangre pre y postprandial. La diferencia de estas disminuciones fue significativa entre ambos grupos. Los artículos publicados posteriormente a este ensayo¹⁵⁻¹⁷ que determinan otras variables resultado, se presentan en la tabla 3.

En el otro ECA (MAHYP), Soare *et al.*¹⁸ compararon de nuevo el efecto de la dieta Ma-Pi 2 con otra dieta de composición distinta en pacientes no diabéticos que tenían en su historial episodios de hipoglucemias reactivas. La hipótesis de este estudio establecía que el consumo de la dieta macrobiótica en tres situaciones distintas (día sin aperitivos, día con aperitivos y noche con aperitivos) producía menor número de eventos de hipoglucemias reactivas durante los 6 días que duró el estudio. En este caso la intervención con la dieta Ma-Pi 2 no registró diferencias frente al control en la producción de eventos durante la noche, sin embargo sí consiguió una reducción significativa del número de hipoglucemias reactivas en el caso de días sin aperitivos (-2,5 eventos; IC 95%: -7,5 — 0; $p = 0,022$) y con aperitivos (-4,25 eventos; IC 95%: -7,5 — -2,0; $p = 0,013$).

Tabla 3. Resumen de resultados de las variables primarias de los artículos relacionados con los estudios.

Estudio	ECA	Población (n)	Duración tratamiento	Resultados principales
A Soare¹⁴	MADIAB	N=51 Grupo Ma-Pi 2: 25 Grupo control: 26 Edad Media: 67 Mujeres: 56 %	21 días	Sólo la glucosa postpandrial mostró diferencias estadísticamente significativas: • glucosa prepandrial: $p = 0,073$ • glucosa postpandrial: $p = 0,035$ Mostró diferencias al ajustar por edad, sexo, IMC y actividad física: • Glucosa prepandrial: coeficiente de regresión 6,82 (1,79 — 13,46) • Glucosa postpandrial: 11,48 (5,39 — 31,44)
A Soare¹⁵	MADIAB	N=51 Grupo Ma-Pi 2: 25 Grupo control: 26 Edad Media: 67 Mujeres: 56 %	21 días	Aunque hubo reducción en los valores de los marcadores de inflamación en ambos grupo, el único que presentó un valor estadísticamente significativo fue el IGF-1 $p < 0,001$
M Candela¹⁶	MADIAB	N=40 Grupo Ma-Pi 2: 20 Grupo control: 20 Edad Media: 66,85 Mujeres: 50%	21 días	Ambas intervenciones consiguieron modificar los perfiles de microbiota al finalizar el estudio ($p = 0,001$ y $p = 0,004$ en Ma-Pi 2 y control, respectivamente) y aumentar su diversidad ($p = 0,09$ y $p = 0,06$ en Ma-Pi 2 y control, respectivamente) La intervención mejoró el control de grupos pro-inflamatorios (no se ofrecen datos numéricos)
R. Strollo¹⁷	MADIAB	N=40 Grupo Ma-Pi 2: 20 Grupo control: 20 Edad Media: 66,47 Mujeres: 50 %	21 días	El grupo intervención experimentó un porcentaje de cambio con aumento mayor de la esclerostina sérica en comparación al grupo control 34,5 % (IC 95%: 14,25-67,5) vs. 15 % (IC 95%: -1,75-34), con una $p = 0,024$
A Soare¹⁸	MAHYP	N=12 Grupo MC: primero se le administra la dieta experimental y después la control. N = 6 Grupo CM: primero se le administra la dieta control y después la experimental. N = 6	6 días	Ma-Pi 2 no registró diferencias frente al control en la producción de eventos durante la noche, sin embargo sí consiguió una reducción significativa en el caso de días sin aperitivos (-2,5 eventos; IC 95%: -7,5-0; $p = 0,022$) y con aperitivos (-4,25 eventos; IC 95%: -7,5- -2,0; $p = 0,013$)

Estudios en marcha

- Macrobiotic diet and flax seed: effects on estrogens, phytoestrogens and fibrinolytic factors. NTC: 00010829

Ensayo clínico sobre el efecto de la dieta macrobiótica en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cáncer (mama y endometrio) y osteoporosis.

El estudio se inició en el año 2001 en la Universidad de Columbia (*New York*) y su fecha prevista de finalización era el año 2005 pero no se han identificado publicaciones referentes al mismo en Pubmed y la última fecha de actualización de información sobre este en clinicaltrial.gov es de 2006.

Discusión

Al analizar la eficacia y la seguridad de la dieta macrobiótica como componente de un estilo de vida macrobiótico, la evidencia identificada durante la elaboración de este informe ha sido escasa y con riesgo de sesgo incierto-alto.

Durante la fase de filtración de los estudios a texto completo, se identificaron 2 revisiones sistemáticas que podrían haber aportado algo más de robustez a la evidencia pero fueron excluidas por incluir estudios con diseños diferentes a ensayos clínicos (en un caso resúmenes de congresos y series de casos)³. Finalmente, como ya se ha descrito, sólo se incluyeron 5 estudios que hacen referencia a dos ensayos clínicos aleatorizados, donde la población diana eran pacientes diabéticos tipo II¹⁴⁻¹⁷ (con índice de masa corporal mayor a 27 kg/m²) o pacientes con episodios de hipoglucemia reactiva¹⁸. No se ha identificado evidencia científica que cumpliera los criterios de inclusión para ninguna otra indicación.

Como se ha especificado, la población diana en dichos estudios padecía alteraciones relacionadas con la homeostasis de la glucosa. Es importante destacar que la diabetes mellitus tipo II tiene una prevalencia situada entre un 12-14 % de la población¹⁹. Eso implica que a nivel nacional, más de 6 millones de habitantes tienen diabetes. Los dos ensayos clínicos analizados utilizaron un tamaño muestral insuficiente para poder inferir los resultados a un entorno real (51 y 12 pacientes) y con unos periodos de seguimiento muy breves. Estas limitaciones dificultan establecer conclusiones en relación a su capacidad para manejar estas condiciones clínicas.

En relación a las intervenciones realizadas, los dos estudios sometieron a los pacientes a la dieta macrobiótica Ma-Pi 2, cuyas características nutricionales específicas están descritas en el anexo 5 de este informe. Es importante señalar que en la información aportada por los estudios, el menú sólo incluye plan de comidas para dos días, y aunque no se especifique, parece que la intervención se basa en la repetición de esos dos menús a lo largo de todo el periodo de estudio. No se identificó evidencia científica que cumpliera los criterios de inclusión sobre otro tipo de dieta macrobiótica.

Las intervenciones basadas en administración de dietas deben estar dirigidas y condicionadas por las características y condiciones clínicas de los pacientes. La dieta Ma-Pi 2 presenta una composición cualitativa y cuantitativamente similar a las recomendaciones de alimentación saludable que establece la Organización Mundial de la Salud^{20,21}, cuya base nutricional está constituida por cereales, legumbres y vegetales. Cualquier dieta, siempre que sea equilibrada en su composición nutricional y sea

administrada en pautas habituales, puede ser considerada como saludable, si bien es sabido que hay una serie de dietas que en función de patologías o condiciones clínicas de los pacientes deben indicarse por nutricionistas para condicionar y establecer el tipo de alimentación. Existen recomendaciones de alimentación saludable que, apoyadas en la evidencia científica, están presentes en las guías de práctica clínica para su uso en la condición específica de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, entre los que se encuentran los pacientes diabéticos tipo II^{22,23}. Estas recomendaciones van asociadas a la realización de ejercicio físico, intervención que no está indicada en los estudios analizados ya que los autores recomiendan a los pacientes continuar con sus hábitos de vida (independientemente de que lo realizasen o no), lo que podría afectar a los resultados.

En cuanto a los resultados de los estudios evaluados sobre eficacia, cabe destacar la mejora obtenida en casi todas las variables primarias y secundarias de los estudios para la dieta macrobiótica Ma-Pi 2 pese a las limitaciones metodológicas relacionadas con el corto periodo de seguimiento y el número reducidos de sujetos incluidos, lo que dificulta su inferencia como se ha comentado anteriormente.

Los estudios analizados presentaron como resultados principales lo que denominamos variables intermedias, ya que por sí solos, un aumento o disminución de los mismos no establece una relación causal con la mejora o empeoramiento del problema de salud. Entre las identificadas se encuentran la determinación de glucosa en sangre, perfil lipídico, pérdida de peso, biomarcadores séricos, etc. En el paciente diabético, el control de parámetros biológicos como la hemoglobina glicosilada, la tensión arterial, el peso y el perfil lipídico están relacionados con una disminución del riesgo cardiovascular^{22,24}. Tal vez hubiese sido más adecuado adaptar o diseñar dichos estudios con el objetivo de obtener resultados con impacto en la salud de los pacientes diabéticos o con predisposición a serlo, tales como disminución de infarto agudo de miocardio, retinopatías, insuficiencia renal entre otras, aunque para ello, el tamaño muestral debería haber sido mucho mayor y los periodos de seguimiento tener una duración de años, y no de días.

En relación con la seguridad, tal y como se planteó en la introducción de este informe, hay que tener presente el potencial daño de la dieta Zen macrobiótica llevada al extremo o su riesgo de ocasionar dolencias o situaciones clínicas desfavorables en determinadas poblaciones, incluida la pediátrica^{3,8-11}.

Según la revisión de los estudios realizada, no se ha identificado ningún problema relacionado con la seguridad de la intervención probablemente por el corto periodo de seguimiento.

Por último, aunque los diseños de los estudios son los adecuados para determinar la eficacia de una intervención, estos presentan riesgo de sesgo que cuestiona la capacidad de inferir sus resultados a la población diana. Además de las limitaciones ya comentadas al analizar su calidad, es importante resaltar, no sólo sus pequeños tamaños muestrales y su corto periodo de duración, sino también el hecho de que han sido desarrollados en condiciones ideales, alejadas del estilo de vida habitual. Entre los factores que dificultan su reproducibilidad se encuentra el hecho de ser intervenciones llevadas a cabo durante estancias en hoteles o granjas; la preparación de los menús a cargo de cocineros entrenados, las formas de preparación de los alimentos, la utilización de materiales específicos, así como la estrecha supervisión de dietistas.

Conclusiones

La baja calidad de los estudios identificados no permite extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad de la dieta macrobiótica en la mejora o control de enfermedades. Se requieren estudios adicionales de mayor calidad.

- Se han identificados cinco estudios relacionados con la dieta macrobiótica que hacen referencia a dos ensayos clínicos aleatorizados (MADIAB y MAHIP).
- Todos los estudios utilizaban como intervención la dieta macrobiótica denominada “Ma-Pi 2” en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un índice de masa corporal entre 27 y 45 Kg/m² o en sujetos con episodios de hipoglucemia reactiva.
- La evaluación crítica de la evidencia analizada presenta riesgo de sesgos inciertos y altos, lo que no permite extraer conclusiones específicas sobre la seguridad y eficacia de la dieta macrobiótica. La síntesis de los resultados se ha realizado de forma cualitativa por la ausencia de información que permitiese desarrollar análisis cuantitativos.
- En el aspecto de seguridad no se reportan datos. No hay evidencia de reacciones adversas en ninguna de las intervenciones en los periodos cortos de seguimiento utilizados en los estudios.
- Tanto la dieta experimental como la dieta utilizada en el grupo control evaluadas, consiguen reducción significativa de algunas variables estudiadas. Sin embargo, los resultados obtenidos no permiten su inferencia debido principalmente al reducido tamaño muestral utilizado y a su corto periodo de seguimiento.

Referencias bibliográficas

1. Questionable methods of cancer management: “nutritional” therapies
Ca Cancer J Clin. 1993;43(5):309-19.
2. Ohsawa G: Le zen macrobiotique ou l’art du rajeunissement et de la longévité. Paris: Librairie Philosophique J Vrin; 2004.
3. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. *NMCD*. 2019; 29(6):531-43.
4. Unproven methods of cancer management: macrobiotic diets. *Ca Cancer J Clin*. 1984;34(1):60-3.
5. Ministerio de Igualdad, Política Social e Igualdad. Nota resumen informe terapias naturales [Internet]. Madrid: MSPSI; 2019 [citado 8 nov 2019]. URL: <https://www.mscbs.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf>
6. MeSH Browser [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002- [acceso 8 nov 2019]. Diet, macrobiotic; [aproximadamente una pantalla]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=macrobiotic+diet>. Ficheros actualizados semanalmente.
7. Cassileth BR. The alternative medicine handbook: the complete reference guide to alternative and complementary therapies. New York: Norton; 1998.
8. Zwicky JF, Association. AM. Reader’s guide to alternative health methods. Chicago, IL: American Medical Association; 1993.
9. Bowman BB, Kushner RF, Dawson SC, Levin B. Macrobiotic diets for cancer treatment and prevention. *J Clin Oncol*. 1984;2(6):702-11.
10. Zen macrobiotic diets. *JAMA J Am Med Assoc*. 1971;218(3):397.
11. Dagnelie PC, van Staveren WA. Macrobiotic nutrition and child health: results of a population-based, mixed-longitudinal cohort study in The Netherlands. *Am J Clin Nut*. 1994;59(5 Suppl):1187-96S.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al*. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep;358:j4008.

13. Sterne J, Savovi J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug; 366:l4898.
14. Soare A, Khazrai YM, Del Toro R, Roncella E, Fontana L, Fallucca S. *et al.* The effect of the macrobiotic Ma-Pi 2 diet versus the recommended diet in the management of type 2 diabetes: the randomized controlled MADIAB trial. *Nutr. Metab.* 2014;11:39.
15. Soare A, Del Toro R, Roncella E, Khazrai YM, Angeletti S, Dugo L, *et al.* The effect of macrobiotic Ma-Pi 2 diet on systemic inflammation in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the MADIAB trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000079.
16. Candela M, Biagi E, Soverini M, Consolandi C, Quercia S, Severgnini M, *et al.* Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *Br J Nutr.* 2016;116(1):80-93.
17. Strollo R, Soare A, Manon Y, Di Mauro A, Palermo A, Del Toro R, *et al.* Increased sclerostin and bone turnover after diet-induced weight loss in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the MADIAB trial. *Endocrine.* 2017;56(3):667-74.
18. Soare A, Khazraia YM, Fontana L, Del Toro R, Lazzaro MC, Di Rosa C, *et al.* Treatment of reactive hypoglycemia with the macrobiotic Ma-pi 2 diet as assessed by continuous glucose monitoring: The MAHYP randomized crossover trial. *Metabolisme clinical and experimental.* 2017;69:148-156.
19. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
20. World Health Organization. Regional Office for Europe. European food and nutrition action plan 2015-2020. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2015.
21. Renzella J, Townsend N, Jewell J, Breda J, Roberts N, Rayner M *et al.* What national and subnational interventions and policies based on Mediterranean and Nordic diets are recommended or implemented in the WHO European Region, and is there evidence of effectiveness in reducing noncommunicable diseases? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018 (Health Evidence Network (HEN) synthesis report 58).
22. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, *et al.* 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD009825.

23. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2015 [citado 08 de nov 2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
24. Martínez MA, Aguilar M, Candela C, Cornejo M, Fernández C, Galán C, *et al.* Proceso asistencial integrado Diabetes Mellitus [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud y Familias; 2018 [citado 8 de nov 2019]. URL: https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/dm_00_2018_18_06_2018.pdf

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas

Medline

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019. Acceso a través de Ovid.

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to June 14, 2019>

- 1 Diet, Macrobiotic/
- 2 macrobiotic.tw.
- 3 1 or 2
- 4 limit 3 to ((english or french or spanish) and last 5 years)

Embase

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019.

Acceso a través de URL <https://www.embase.com/#search>

- 1 macrobiotic diet'/exp
- 2 'macrobiotic diet':ti,ab
- 3 #1 OR #2
- 4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2014-2019]/py

Cochrane

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019.

Acceso a través de URL <https://www.cochranelibrary.com>

- 1 MeSH descriptor: [Diet, Macrobiotic] explode all trees
- 2 "macrobiotic diet":ti,ab
- 3 #1 OR #2 with Publication Year from 2014 to 2019, with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and May 2019, in Trials

PubMed

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019.

Acceso a través de URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Search (diet, macrobiotic[MeSH Terms]) OR macrobiotic[Title/Abstract]

Filters: published in the last 5 years; Spanish; French; English

WOS

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019.

Acceso a través de URL <https://wos.fecyt.es/>

(TS=(“Macrobiotic Diet”)) AND IDIOMA: (English OR French OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo = Últimos 5 años

TripDataBase

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019

Acceso a través de URL www.tripdatabase.com

(“Macrobiotic Diet”) from:2014

Allied and Complementary Medicine. AMED

Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2019 Acceso a través de Ovid.

- 1 macrobiot*.mp.
- 2 Diet therapy/ or Diet/
- 3 macrobiotic.af.
- 4 2 and 3
- 5 1 or 4

Emergency Care Research Institute. ECRI

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019 Acceso a través de URL: <https://www.ecri.org/>

Texto libre: “macrobiot diet OR macrobiot*”

Centre for Reviews and Dissemination. CRD

Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2019

Acceso a través de URL: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/HistoryPage.asp>

#1 MeSH DESCRIPTOR Diet, Macrobiotic EXPLODE ALL TREES

#2 (macrobiotic)

#3 #1 OR #2

Anexo 2. Organizaciones contactadas

Organizaciones participantes en el alcance y objetivo del proyecto
<https://sede.mir.gob.es/nfrontal/webasocia2.html>

PAM - Paz Asociación Macrobiótica
Asociación Macrobiótica UNIDA - AMU

Organizaciones contactadas

Asociación Cultural Gastronómica y Macrobiótica NUEVA VIDA
Asociación Cultural y Gastronómica Macrobiótica y Vegana SURIBACHI
Asociación de Macrobiótica AMALUR
Asociación de Macrobiótica AMALUR
Asociación Española Naturista Macrobiótica Zen
Asociación Macrobiótica de Barcelona
Asociación Macrobiótica Europea
Asociación Macrobiótica ISANA
Asociación Macrobiótica Navarra MENS SANA
Asociación Macrobiótica OBSERVA
Asociación Macrobiótica UNIDA - AMU
Asociación Macrobióticapuntoes
Asociación Macrobiótica CERES
Macrovida Asociación de Yoga y Macrobiótica
Asociación Naturista y Macrobiótica de la Región Murciana ANAMARM
COME SANO: alimentación energética y macrobiótica
ESTE+OESTE de macrobiótica y medicina oriental de la C.V.
La casa de la macrobiótica
Macrobiótica de Alicante
Macrobiótica de Galicia (AMG)
Macrobiótica El Castellar
PAM - Paz Asociación Macrobiótica

Figura 1. Carta informativa enviada



Red Española de Agencias de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del
Sistema Nacional de Salud



En Sevilla a 17 de julio de 2019

Estimados

Por medio de este correo electrónico pongo en su conocimiento que, en cumplimiento del **PLAN DE PROTECCIÓN DE LA SALUD FRENTE A LAS PSEUDOTERAPIAS**, impulsado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) ha recibido el encargo de efectuar un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la **eficacia y seguridad de la DIETA MACROBIÓTICA** aplicada con finalidad sanitaria.

Este informe será elaborado por parte del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía AETSA, que forma parte de la RedETS, y deberá ser culminado en el mes de diciembre de 2019 próximo.

A partir de la fecha, dispondrán de un **plazo máximo de 15 días**, para aportar información científica adicional que consideren relevante para su posible consideración. El tipo de información que se podrá considerar incluye:

- estudios con el diseño de ensayos clínicos controlados y aleatorizados o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, publicados en los últimos cinco años en los idiomas español, inglés o francés principalmente.
- publicadas en revistas indexadas.

Este correo constituye, por tanto, una invitación activa a todas las organizaciones profesionales interesadas en la DIETA MACROBIÓTICA al objeto de dar a conocer la elaboración de este informe, favorecer la participación e invitarles a proporcionar pruebas científicas adicionales sobre su eficacia clínica y seguridad.

Les indicamos el objeto y alcance propuesto para la elaboración del informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la eficacia y seguridad de DIETA MACROBIÓTICA aplicada con finalidad sanitaria:

Alcance del proyecto: La población está compuesta por pacientes de cualquier edad con cualquier patología o condición clínica consideradas para la aplicación de la dieta macrobiótica.

Objetivo del proyecto: Identificar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad y la eficacia de la dieta macrobiótica en el tratamiento de cualquier indicación clínica.

Por favor, utilicen el siguiente correo para enviar la información:

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Atentamente

Juan A. Blasco Amaro

Coord. Científico Evaluación
Tecnologías Sanitarias

José Luis Castro Campos

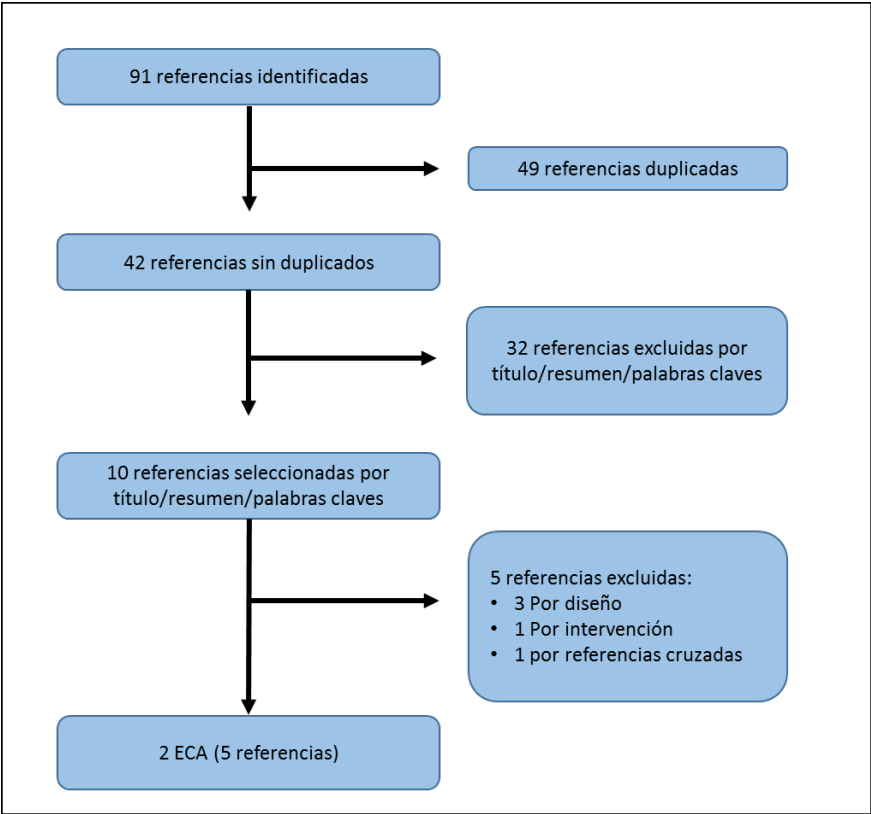
Jefe Gabinete
Investigación

Revisión externa

Este trabajo se ha beneficiado de las aportaciones y comentarios de las siguientes sociedades científicas, colegios profesionales, asociaciones de pacientes, de consumidores y de practicantes:

- Asociaciones de Consumidores y Usuarios, ACUS
- Asociación Española de Pediatría, AEP
- Asociación Macrobiótica Unida, AMU
- Asociación Nacional de Profesionales y Autónomos de las Terapias Naturales, CONFENAT
- Asociación para Proteger al Enfermo de Terapias Pseudocientíficas, APETP
- Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas, CGCODN
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, CGCOF
- Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria, SEFAC
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, SEFH
- Sociedad Española de Psiquiatría, SEP

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo

Por motivos relacionados con el diseño del estudio
Soare A, Del Toro R, Khazrai YM, Di Mauro A, Fallucca S, Angeletti S, et al. A 6-month follow-up study of the randomized controlled Ma-Pi macrobiotic dietary intervention (MADIAB trial) in type 2 diabetes. Nutrition & diabetes 2016;6:e222
Porrata-Maury C, Hernandez-Triana M, Ruiz-Alvarez V, Diaz-Sanchez ME, Fallucca F, Bin W, et al. Ma-Pi 2 macrobiotic diet and type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of short-term intervention studies. Diabetes/metabolism research and reviews. 2014;30: 55-6
Fallucca F, Fontana L, Fallucca S, Pianesi M. Gut microbiota and Ma-Pi 2 macrobiotic diet in the treatment of type 2 diabetes. World J Diabetes. 2015;6:403-11
Por existencia de referencias cruzadas
Papamichou D, Panagiotakos DB, ItsiopoulosC. Dietary patterns and managment of type 2 diabetes: A sistematyc review of randomised clinical trials Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD. 2019; 29:531-43
Por motivos relacionados con el tipo de Intervención y/o variables de resultados incluidas
Champe N, Contento I, Kronenberg F, Coleton M. Adherence in a 1-year whole foods eating pattern intervention with healthy postmenopausal women. Public Health Nutrition. 2014;17:2806-15

Anexo 5. Dieta Ma-Pi 2 estudio MADIAB

MA-PI 2 Macrobiotic Diet Daily Meal Plans and Recipes

Introductory remarks

All of the ingredients used to prepare the MA-PI 2 diet recipes (mainly whole grains, vegetables and legumes) were grown, stored and processed without the use of synthetic chemicals. The crops are from old seed varieties, which were produced using natural methods.

All of the products used were labeled, giving exhaustive information on the origin and characteristics of the product and its supply chain (the Planesian Transparent Label).

No frozen products were used.

Only seasonal vegetables grown in open fields were used. They were fresh, and used within 24 hours of harvesting.

The wandadou jiangyou and miso condiments were non-GMO soy-based fermented foods prepared with the traditional 3-year fermentation process.

Beicha Tea (roasted green tea) was the only drink allowed. The daily intake was about 2 liters per person.

Only unrefined sea salt was used in the various recipes. The average daily intake was 4 g per person.

All of the ingredients were washed accurately; they were rinsed with cool water before being consumed.

Whole grain cereals and legumes were used. Vegetables were either used whole or cut into large pieces.

Only glass and stainless steel cooking tools (knives, ladles, etc.) were used to prepare meals; natural mineral water was also used in the preparation and cooking of meals.

All of the foods and ingredients used in the various recipes were cooked, except for parsley and lettuce. Sesame was lightly toasted before being used in various dishes.

Whole grains and legumes were cooked in pressure cookers.

Whole grain cereals were simply boiled in water with unrefined sea salt; the vegetables used as a condiment for cereals in the various recipes were either cooked together with the cereals or boiled separately and subsequently mixed in with the cooked cereals.

Legumes were boiled in water with Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, *Aresch*). Unrefined sea salt and other seasoning was added at the end of the cooking time. Chickpeas, azuki and black beans were soaked in mineral water for 12 hours before cooking.

Vegetables were cooked in boiling mineral water, without salt, for just a few minutes to better preserve color and nutrients.

Every meal was immediately served after cooking, especially vegetables, which were served only a few minutes after cooking.

Due to the occasional lack of certain vegetables in the local area, other varieties that were not included in the original Ma-Pi 2 diet, such as broccoli, lettuce, leeks and turnip greens, were used in certain meals during the trial.

LEGEND:

The ingredients for each recipe are displayed in brackets next to the recipe name. Quantities are for a single serving.

MA-PI 2 Diet 1900 kcal/day

Meal Plan Samples

DAY 1 (1900 kcal/day)

BREAKFAST

- Baked millet balls (85 g millet, 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Beicha Tea

SNACK

- Millet cake (45 g millet, 6 g sesame)
- Beicha Tea

LUNCH

- Vegetable soup with barley (20 g barley, 15 g onions, 20 g carrots, 30 g Savoy cabbage, 0.5 g Qundaicai seaweed (*Undaria pinnatifida*, Harv), 1.5 g miso (soy paste))
- Brown rice salad (80 g brown rice, 30 g onions, 10 g broccoli, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce), unrefined sea salt)
- Boiled chicory and carrots (200 g chicory, 50 g carrots, 3 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Lettuce with sesame (100 g lettuce, 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Lentils (20 g lentils, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), 0.5 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Beicha Tea

SNACK

- Barley croquettes (45 g barley, 5 g parsley, 5 g Haitai seaweed (*Porphyria tenera*, Kjell), 6 g sesame, unrefined sea salt)

DINNER

- Vegetable soup (15 g onions, 10 g carrots, 15 g leeks, 20 g chicory, 0.5 g Qundaicai seaweed (*Undaria pinnatifida*, Harv), 3 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Millet with vegetables (95 g millet, 10 g onions, 15 g carrots, 30 g chicory, 30 g cooked lettuce, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce), 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Chickpeas (20 g chickpeas, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), 0.5 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Boiled broccoli and chicory (70 g broccoli, 100 g chicory, 2 g yanzimei (pickled ume plums))
- Onion and carrot nituké (40 g onions, 75 g carrots)
- Beicha Tea

DAY 2 (1900 kcal/day)

BREAKFAST

- Baked millet and brown rice cake with onions (35 g millet, 45 g brown rice, 20 g onions, 20 g carrots, 8 g sesame, 2 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Beicha Tea

SNACK

- Brown rice balls (45 g brown rice, 3 g yanzimei (pickled ume plums), 6 g sesame, unrefined sea salt)
- Beicha Tea

LUNCH

- Vegetable and millet soup (15 g millet, 15 g onions, 15 g carrots, 25 g head cabbage, 0.5 g Qundaicai seaweed (*Undaria pinnatifida*, Harv), 2 g miso (soy paste))
- Brown rice salad (50 g brown rice, 20 g red radishes, 50 g carrots, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce), unrefined sea salt)
- Barley with chicory (50 g barley, 15 g onions, 40 g chicory, 1 g miso (soy paste), 10 g sesame, unrefined sea salt)
- Boiled head cabbage with parsley (75 g head cabbage, 4 g parsley)
- Boiled chicory with soy sauce (160 g chicory, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Azuki beans (20 g azuki beans, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), unrefined sea salt)
- Lettuce salad (80 g lettuce, 2 g yanzimei (pickled ume plums))
- Beicha Tea

SNACK

- Round millet cakes (45 g millet, 6 g sesame, 2 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Beicha Tea

DINNER

- Vegetable and barley soup (15 g barley, 10 g onions, 10 g carrots, 25 g chicory, 4 g raw parsley, 2 g miso (soy paste))
- Brown rice with carrots and leeks (50 g brown rice, 20 g carrots, 10 g leeks, 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Millet salad (50 g millet, 50 g broccoli, unrefined sea salt)
- Chickpeas (20 g chickpeas, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), unrefined sea salt)
- Pressure-cooked broccoli and chicory (50 g broccoli, 175 g chicory)
- Lettuce salad (80 g lettuce, 1 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Beicha Tea

MA-PI 2 Diet 1700 kcal/day

Meal Plan Samples

DAY 1 (1700 kcal/day)

BREAKFAST

- Baked millet balls (75 g millet, 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Beicha Tea

SNACK

- Millet cake (40 g millet, 5 g sesame)
- Beicha Tea

LUNCH

- Vegetable soup with barley (15 g barley, 10 g onions, 10 g carrots, 20 g Savoy cabbage, 0.5 g Qundaicai seaweed (*Undaria pinnatifida*, Harv), 1.5 g miso (soy paste))
- Brown rice salad (80 g brown rice, 15 g onions, 10 g broccoli, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce), unrefined sea salt)
- Boiled chicory and carrots (200 g chicory, 40 g carrots, 3 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Lettuce with sesame (100 g lettuce, 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Lentils (15 g lentils, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), 0.5 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Beicha Tea

SNACK

- Barley croquettes (40 g barley, 5 g parsley, 5 g Haitai seaweed (*Porphyria tenera*, Kjell), 5 g sesame, unrefined sea salt)

DINNER

- Vegetable soup (15 g onions, 10 g carrots, 10 g leeks, 20 g chicory, 0.5 g Qundaicai seaweed (*Undaria pinnatifida*, Harv), 3 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Millet with vegetables (90 g millet, 10 g onions, 15 g carrots, 20 g chicory, 30 g cooked lettuce, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce), 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Chickpeas (20 g chickpeas, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), 0.5 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Boiled broccoli and chicory (60 g broccoli, 90 g chicory, 2 g yanzime (pickled ume plums))
- Onion and carrot nituké (25 g onions, 55 g carrots)
- Beicha Tea

DAY 2 (1700 kcal/day)

BREAKFAST

- Baked millet and brown rice cake with onions (30 g millet, 40 g brown rice, 17 g onions, 17 g carrots, 8 g sesame, 2 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Beicha Tea

SNACK

- Brown rice balls (40 g brown rice, 3 g yanzimei (pickled ume plums), 5 g sesame, unrefined sea salt)
- Beicha Tea

LUNCH

- Vegetable and millet soup (15 g millet, 10 g onions, 10 g carrots, 25 g head cabbage, 0.5 g Qundaicai seaweed (*Undaria pinnatifida*, Harv), 2 g miso (soy paste))
- Brown rice salad (45 g brown rice, 20 g red radishes, 50 g carrots, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce), unrefined sea salt)
- Barley with chicory (45 g barley, 10 g onions, 30 g chicory, 1 g miso (soy paste), 10 g sesame, unrefined sea salt)
- Boiled head cabbage with parsley (75 g head cabbage, 4 g parsley)
- Boiled chicory with soy sauce (150 g chicory, 2 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Azuki beans (20 g azuki beans, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), unrefined sea salt)
- Lettuce salad (80 g lettuce, 2 g yanzimei (pickled ume plums))
- Beicha Tea

SNACK

- Round millet cakes (40 g millet, 5 g sesame, 2 g miso (soy paste), unrefined sea salt)
- Beicha Tea

DINNER

- Vegetable and barley soup (10 g barley, 10 g onions, 10 g carrots, 20 g chicory, 4 g raw parsley, 2 g miso (soy paste))
- Brown rice with carrots and leeks (42 g brown rice, 10 g carrots, 10 g leeks, 8 g sesame, unrefined sea salt)
- Millet salad (42 g millet, 40 g broccoli, unrefined sea salt)
- Chickpeas (20 g chickpeas, 0.2 g Kunbu seaweed (*Laminaria japonica*, Aresch), unrefined sea salt)
- Pressure-cooked broccoli and chicory (40 g broccoli, 160 g chicory)
- Lettuce salad (80 g lettuce, 1 g wandadou jiangyou (soy sauce))
- Beicha Tea

Anexo 6. Características de los estudios incluidos en el análisis

Estudio MADIAB								Estudio MAHYP	
1 ^{er} autor (año), país	Soare A (2014) ¹⁴ , Italia		Candela M (2015) ¹⁶ , Italia		Soare A (2015) ¹⁵ , Italia		Strollo R (2017), Italia		Soare A (2017), Italia
Población	Pacientes diabéticos tipo 2, obesos o con sobrepeso (IMC 27 — 45 kg/m²), diagnosticados durante el último año y en tratamiento con dieta o con hipoglucemiantes orales, o bien diagnosticados durante los últimos 6 meses y en tratamiento tanto con dieta como con fármacos								Pacientes no diabéticos, mayores de 18 años, con IMC entre 18 — 35 kg/m², con historia previa de hipoglucemia reactiva*
Tamaño muestral	N = 51		N = 40 Pérdidas no explicadas		N = 51		N = 40 Pérdidas no explicadas		N = 12
	GI N = 25	GC N = 26	GI N = 21	GC N = 19	GI N = 25	GC N = 26	GI N = 20	GC N = 20	Ensayo clínico aleatorizado cruzado, con dos grupos: Grupo MC: primero se le administra la dieta experimental y después la control. N = 6 Grupo CM: primero se le administra la dieta control y después la experimental. N = 6
Edad:	r: 40 — 75 a						r: 61 — 72 a		43 a (35 — 52)
Rango, mediana (IC 95 %)	GI 67 a (63,8 — 70,2)	GC 65 a (62,2 — 67,8)					GI: 68,5 a (62 — 72)	GC: 66 a (61 — 71,25)	
Intervención (GI)	Dieta Ma-Pi 2 (1.900 Kcal/día hombres y 1.700 Kcal/d mujeres): 72 % carbohidratos, 18 % grasas y 10 % proteínas (fibra = 30 g/1000Kcal)								Dieta Ma-Pi 02 (2.000 kcal/día hombres y 1.800 kcal/día mujeres): 72 % carbohidratos, 18 % grasas y 10 % proteínas (fibra = 30 g/1000Kcal)
Comparador (GC)	Dieta basada en las recomendaciones para DM2 procedente de GPC (1.900 Kcal/día hombres y 1.700 Kcal/d mujeres): 50 % carbohidratos, 20 % proteínas y 30 % grasas (fibra ≤ 20 g/1000 Kcal)								Dieta basada en recomendaciones (2.000 kcal/día hombres y 1.800 kcal/día mujeres): 50 % carbohidratos, 20 % proteínas y 30 % grasas (fibra ≤ 20 g/1000 Kcal)

Estudio MADIAB					Estudio MAHYP
Seguimiento	21 días				6 días
Medidas de resultado o instrumento	Variables primarias: glucemia basal y postpandrial Variables secundarias: concentración plasmática de HbA1, LDL colesterol, HDL colesterol, ratio LDL/ HDL, porcentaje de cambio desde el inicio de la resistencia a insulina, peso corporal, IMC, perímetro abdominal y de caderas	Modificación de la flora intestinal: ICRP, TNF-α, IL-6, BAP, IGF-1	Biomarcadores inflamatorios y antioxidantes*	Variable primaria: Esclerostina Variable secundaria: marcadores de recambio óseo	Variables primarias: número de eventos de hipoglucemia reactiva en el transcurso de la dieta intervención y de la dieta control en cualquiera de las 3 condiciones establecidas (día sin snacks, días con snacks y las noches). Variables secundarias: distribución de niveles de glucosa en cualquiera de los 16 intervalos de glucemias establecidos durante las 3 condiciones
DM2: diabetes mellitus tipo 2; GPC: guías de práctica clínica, CRP: Proteína C reactiva ;TNF-α: Factor de necrosis tumoral α; IL-6: interleukina 6; BAP: Test de antioxidantes potenciales del plasma; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; a: años. *síntomas y/o signos consistentes con hipoglucemia, concentración plasmática baja de glucosa y resolución de los síntomas y/o signos tras normalización de la concentración plasmática. El diagnóstico de hipoglucemia reactiva se confirmaba en consulta previamente mediante su provocación.					

Anexo 7. Valoración de la calidad de la evidencia

Referencia	ECA	Variable resultado	Dominio 1. Proceso de aleatorización	Dominio 2. Desviación de la intervención prevista (asignación y adherencia a la intervención)	Dominio 3. Ausencia de datos de medidas de resultado	Dominio 4. Medición de medidas de resultado	Dominio 5. Selección de resultados informados	Riesgo de sesgo global
Soare <i>et al.</i> 2014	MADIAB	Glucosa preprandial y postprandial	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Riesgo incierto de sesgo en los dominios 1, 2 y 5 por falta de información en algunos aspectos y por falta de ocultación de la asignación para pacientes y dietistas, aunque es posible que no afectase a los resultados obtenidos dado el tipo de intervención llevada a cabo.
Candela <i>et al.</i> 2015	MADIAB	Modificaciones en la flora intestinal	Incierto	Incierto	Alto	Incierto	Incierto	Riesgo incierto de sesgo en los dominios 1, 2, 4 y 5 por falta de información en algunos aspectos y por falta de ocultación de la asignación para pacientes y dietistas. Además las variables principales evaluadas no se encuentran entre las variables resultado del estudio original (probablemente fuera de protocolo). Riesgo de sesgo alto en dominio 3 porque se utiliza la misma muestra que el ECA MADIAB pero sin intención de tratar y con un tamaño muestral inferior al del estudio original, sin explicar las pérdidas.
Soare <i>et al.</i> 2015	MADIAB	Marcadores de inflamación	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Riesgo incierto de sesgo en los dominios 1, 2, 4 y 5 por falta de información en algunos aspectos y por falta de ocultación de la asignación para pacientes y dietistas, aunque es posible que no afectase a los resultados obtenidos dado el tipo de intervención llevada a cabo. Además las variables principales evaluadas no se encuentran entre las variables resultado del estudio original (probablemente fuera de protocolo).

Referencia	ECA	Variable resultado	Dominio 1. Proceso de aleatorización	Dominio 2. Desviación de la intervención prevista (asignación y adherencia a la intervención)	Dominio 3. Ausencia de datos de medidas de resultado	Dominio 4. Medición de medidas de resultado	Dominio 5. Selección de resultados informados	Riesgo de sesgo global
Strollo <i>et al.</i> 2017	MADIAB	Esclerostina y marcadores de recambio óseo	Incierto	Incierto	Alto	Incierto	Incierto	Riesgo incierto de sesgo en los dominios 1, 2, 4 y 5 por falta de información en algunos aspectos y por falta de ocultación de la asignación para pacientes y dietistas. Además las variables principales evaluadas no se encuentran entre las variables resultado del estudio original (probablemente fuera de protocolo). Riesgo de sesgo alto en dominio 3 porque se utiliza la misma muestra que el ECA MADIAB pero sin intención de tratar y con un tamaño muestral inferior al del estudio original, sin explicar las pérdidas.
Soare <i>et al.</i> 2017b	MAHYP	Número de hipoglucemias reactivas (niveles de glucosa sanguínea < 70 mg/dL [3,9 mmol/L])	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Riesgo de sesgo incierto debido a falta de información en los dominios 1 y 5, relacionado con la falta de ocultación de la secuencia de asignación (dado que se trata de un estudio con diseño cruzado, la ocultación de la secuencia no debería modificar los resultados obtenidos) y con la ausencia de información en relación a las variables analizadas y publicadas por falta de un protocolo previamente publicado sobre el estudio.

