



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2019-20)

Trabajo Fin de Grado

**EFEECTO DE LOS ANTIOXIDANTES EN LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Revisión bibliográfica

Estudiante: Mariana Arrula Rodríguez

Tutora: Dra. Sara Yubero Benito

Mayo, 2020

ÍNDICE

GLOSARIO.....	3
1. RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
2. INTRODUCCIÓN	
2.1 Esclerosis múltiple.....	6
Marco histórico.....	6
Incidencia y prevalencia.....	7
Etiología y factores de riesgo.....	7
Fisiopatología.....	8
Sintomatología.....	9
Tratamiento.....	10
2.2 Estrés oxidativo.....	10
2.3 Antioxidantes.....	12
2.4 Estrés oxidativo y Esclerosis Múltiple.....	13
2.5 Justificación.....	14
3. OBJETIVOS.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
5. RESULTADOS.....	19
6. DISCUSIÓN.....	27
7. CONCLUSIONES.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	32
9. ANEXOS.....	39

GLOSARIO

ALA: Ácido alfa lipoico.
CO: Monóxido de carbono.
CAT: carnitina-acilcarnitina translocasa.
DESH: Descriptores en Ciencias de la Salud.
EAE: Encefalitis autoinmune experimental.
EDSS: siglas en inglés de la Escala de estado de discapacidad expandida.
EGCG: Epigallocatequin galato o galato de epigallocatequina.
EM: Esclerosis múltiple.
EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva.
EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente.
EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva.
ERN: Especies reactivas de nitrógeno.
ERO: Especies reactivas de oxígeno.
GPX: Glutación peroxidasa.
GSH: Glutación.
GST: Glutación S-Transferasa.
IRM: Imágenes de resonancia magnética.
MDA: Malondialdehído.
MESH: Medical Subject Headings.
mtAO: Antioxidantes dirigidos a mitocondrias.
NIH: National Institute of Health.
NO: Monóxido de nitrógeno.
NO₂: Dióxido de nitrógeno
PRDX: Peroxirredoxinas.
RIS: siglas en inglés de Síndrome radiológicamente aislado.
RL: Radicales libres.
SCA: Síndrome clínicamente aislado.
SENC: Sociedad Española de Nutrición
SkQ1: (10- (6'-plastoquinonil)
SN: Sistema nervioso.
SNC: Sistema nervioso central.
SO₂: Dióxido de sulfuro.
SOD: Super oxido dismutasa.
TRX: Tiorredoxina reductasa.

1. RESUMEN

Introducción: la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso (SN) que se caracteriza por una lesión de la vaina de mielina, lo que dificulta la transmisión nerviosa y provoca síntomas característicos. Su etiología aún es indeterminada, aunque se considera una enfermedad multifactorial, influida por el estrés oxidativo y/o alteraciones inmunológicas. Los tratamientos actuales no son completamente eficaces, por lo que los antioxidantes, capaces de contrarrestar el estrés oxidativo, pueden suponer una buena alternativa.

Objetivos: buscar la mejor evidencia científica sobre los beneficios de los antioxidantes en la EM, identificar los más eficaces y determinar la función de la enfermería en cuanto a esta asociación.

Material y métodos: se ha realizado una revisión bibliográfica entre febrero y abril del año 2020 mediante distintas bases de datos y se han aplicado unos criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Los artículos obtenidos se han analizado por medio de una lectura crítica para su selección definitiva.

Resultados: los antioxidantes más relevantes fueron la melatonina, las vitaminas C, E, D y A y distintos tipos de polifenoles. Estos antioxidantes mostraron efectos neuroprotectores en la EM, que se vieron reflejados en cambios favorables en la sintomatología de la enfermedad.

Discusión: una dieta equilibrada resulta imprescindible para el correcto aporte de antioxidantes que favorecen la prevención y el tratamiento de la EM, donde el papel de enfermería podría ser fundamental. Sin embargo, por sus características biológicas, los antioxidantes son más efectivos en formulaciones farmacológicas y las investigaciones están dirigidas a su uso como parte de terapias combinadas.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, estrés oxidativo, antioxidantes, enfermería.

ABSTRACT

Introduction: multiple sclerosis (MS) is one of the nervous system (NS) disorders in which the myelin sheath is damaged, avoiding nerve transmission leading to the characteristic symptoms. The origin is indetermined, although it is multifactorial disease due to oxidative stress and / or immunological disorders among other factors. Current treatments are not completely effective, so antioxidants substances, could be used to deal with oxidative stress.

Objectives: discover the best scientific evidence on the antioxidants' benefits in MS, and identify those that are more effective, as well as determinate the role of nursing in relation to this association.

Material and methods: It has been done a bibliographic review between February and April of 2020 from different databases in wich it have been applied inclusion and exclusion standards. The articles have been analyzed through a critical reading and the most appropriate ones were finally selected.

Results: the most relevant antioxidants were melatonin, vitamins C, E, D and A and different types of polyphenols. All of them showed neuroprotective effects on MS, reflected in favorable changes on the symptomatology.

Discussion: It is important to keep a balanced diet to achieve an adequate supply of antioxidants to prevent and treat MS, where the role of nursing would be key. However, due to their biological characteristics, antioxidants therapies are being accomplished by pharmacological formulations and as a part of combined tratments to increase their effects.

Key words: Multiple sclerosis, oxidative stress, antioxidants, nursing.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Esclerosis múltiple

Marco histórico.

A mediados del siglo XIX, los médicos Robert Carswell y Jean Cruveilhier, empezaron a escribir acerca de una nueva enfermedad, actualmente conocida como esclerosis múltiple (EM).¹

De manera simultánea, Carswell y Cruveilhier observaron placas en el sistema nervioso central (SNC), lo que constituyó el comienzo de la demostración patológica de esta enfermedad, descrita entonces como “afección de la médula con paraplejía”. Años después, Friedrich Theodor von Frerichs correlacionó las lesiones con los hallazgos clínicos por primera vez y en 1849, publicó un escrito con datos similares a los conceptos actuales de la EM.¹

Se fueron sucediendo los hallazgos, destacando el estudio de Fromann, en 1864, que abordó la desmielinización y la astrocitosis por primera vez en esta enfermedad.¹ En marzo de 1868, Jean-Martin Charcot emitió su popular publicación en la que identifica una nueva enfermedad, confundida anteriormente con la parálisis,¹ de la que describe detalladamente la clínica y la anatomía de la enfermedad. La denominación actual de ‘esclerosis múltiple’ en la literatura médica, se estableció por primera vez en 1878, por Seguin.¹

Actualmente, según el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los EEUU, la EM se define como “una enfermedad del SN que afecta el cerebro y la médula espinal. Daña la vaina de mielina, el material que rodea y protege las células nerviosas. Este daño se ralentiza o bloquea los mensajes entre su cerebro y su cuerpo, lo que lleva a los síntomas de la EM.”²

Incidencia y prevalencia.

A día de hoy, la EM encabeza los casos de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y su comienzo se establece sobre los 20-40 años aproximadamente, afectando con mayor frecuencia a mujeres.^{2,3}

La tasa de personas afectadas en el mundo se estima en 2,5 millones de personas, 700.000 personas en el caso de Europa, donde España es considerada área de prevalencia media, con unos 100 casos por 100.000 habitantes.⁴ Los últimos resultados de las revisiones y registros revelan un aumento de la prevalencia mundial a lo largo de los últimos años, que se hacen visibles también en España.⁴

Según una investigación de Kalincik T⁵ en la que se revisan estudios sobre las recaídas en la EM, la variación estacional afecta a la incidencia de éstas, con su máximo número en primavera y el mínimo en invierno. Además, este estudio demostró una mayor tasa de recaídas en el hemisferio norte y una relación con el tiempo que indica una disminución a medida que avanza la edad o duración de la enfermedad.

Etiología y factores de riesgo.

Actualmente, la etiología de la EM sigue sin definirse por completo, sin embargo, un estudio de Dr. Daniel Reich⁶ del NIH atribuye su origen principalmente a una alteración autoinmune. No obstante, hay un cierto consenso en que la EM es una enfermedad multifactorial y por ello también se están investigando otros factores desencadenantes entre los que se encuentra el estrés oxidativo.^{6,7}

Los estudios de las últimas décadas afirman que la latitud más alta se correlaciona con un mayor riesgo de EM, aunque esta relación tiende a disminuir en los últimos años.³ A su vez, la latitud se asocia directamente con otros factores, como la exposición a la luz solar, es por ello que se relaciona de manera inversa la exposición solar con la EM y se investiga si la vitamina D es el agente protector.^{3,6}

Por otro lado, el virus de Epstein-Barr es un agente infeccioso que también parece que podría estar asociado con el riesgo de EM.^{3,6} Los estudios indican que las personas con antecedentes de mononucleosis infecciosa tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, en especial si esta infección ocurre después de la adolescencia.^{3,6}

Entre otros factores que incrementan las posibilidades de padecer EM se encuentra el tabaquismo, que aumenta la probabilidad de forma asociada a la dosis, y la genética, ya que, a pesar de que la EM no se considere una patología hereditaria, hay evidencias que indican que los factores genéticos contribuyen al riesgo de desarrollar esta enfermedad.^{3,6}

Fisiopatología

Como ha sido mencionado anteriormente, el origen de la enfermedad involucra numerosos factores que derivan en una neuroinflamación característica. La EM cursa con una lesión de la vaina de mielina que rodea y protege a las fibras nerviosas, en concreto a los axones, lo que provoca una interferencia en el mensaje que hace que este no llegue a los botones sinápticos.⁶

Uno de los factores de los que se tiene conocimiento es la migración de las células T a través de la barrera hematoencefálica y su posterior activación en el SNC y, siguiendo esta línea, se ha observado que las células B también participan en el desarrollo de la enfermedad.³ Las células inmunitarias atacan a la mielina sana y se desencadena una inflamación y una característica desmielinización, producida por la secreción de citoquinas proinflamatorias, estimulantes de las células microgliales y de los astrocitos. Estos últimos incorporan células inflamatorias suplementarias e inducen la producción de anticuerpos por las células plasmáticas.^{3,6}

Estos procesos, conducen a un daño tisular en el SN que evoluciona en distintas fases. En las primeras etapas, aparecen lesiones focales inflamatorias de la sustancia blanca denominadas “placas”, que son áreas características de tejido cicatricial y que aparecen en primer lugar en el tallo cerebral. Además, también hay

evidencias de que se produce daño en los cuerpos celulares nerviosos de la sustancia gris del cerebro.³ A medida que evoluciona la enfermedad, la corteza cerebral se encoge, y se produce lo que se conoce con el nombre de atrofia cortical.³ El método diagnóstico con el cual se localizan estas placas es un escáner cerebral que produce imágenes de resonancia magnética (IRM).⁶

Sintomatología

Los síntomas de la EM dependen del nivel de la reacción inmunitaria y de la localización y la magnitud de las placas anteriormente descritas.⁶ Los episodios más característicos cursan con debilidad y rigidez muscular, problemas de visión, por la neuritis óptica que comúnmente se produce, así como dificultad en el control de la vejiga, afectación de la coordinación y el equilibrio, además de la alteración de ciertas sensaciones que causan entumecimiento, picazón y pinchazo. Es preciso mencionar que también surgen otros síntomas, generalmente tardíos, manifestados por problemas del pensamiento y de la memoria, fatiga mental o física y labilidad afectiva.⁶

En este sentido, es importante indicar que a lo largo de la enfermedad son típicas las recaídas, que son síntomas neurológicos que aparecen en ausencia de fiebre o infecciones y que duran más de 24 horas.⁵ Dichas recaídas pueden recuperarse completamente en días o semanas o conducir a déficits residuales permanentes. La presentación clínica habitual de las recaídas es la neuritis óptica.^{5,6}

En determinados casos la enfermedad puede provocar una discapacidad severa pero la EM raramente tienen un pronóstico fatal y en la mayoría de los afectados la esperanza de vida es normal. El grado de discapacidad se mide comúnmente utilizando la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS). Otros métodos utilizados para el control de la enfermedad son el compuesto funcional de la EM, la evaluación mínima de la función cognitiva en la EM y el cuestionario evaluación de la recaída en la EM.^{3,6} Teniendo en cuenta el curso de la enfermedad se establecen distintos tipos de EM con una prevalencia y características específicas tal y como se detalla en el anexo 1.

La EM genera un gran impacto en los pacientes dado el nivel de gravedad que pueden alcanzar los síntomas^{5,6,8,9,10}, lo que supone un cambio significativo en la vida de aquellos que padecen esta enfermedad.^{5,6}

Tratamiento

Teniendo en cuenta que la patología de la EM es en algunos aspectos desconocida, no existe actualmente un tratamiento curativo, por lo que las estrategias terapéuticas están conducidas a tratar las recaídas, los síntomas y a intentar modificar el curso de la enfermedad.³

Los fármacos empleados varían según el nivel de desarrollo de la enfermedad en el que se encuentre el paciente. Algunos de los más utilizados son el interferón β (1b, 1a, 1c), acetato de glatiramero y dimetil fumarato.¹¹ En casos en los que se decide ejercer una mayor agresión se suelen utilizar natalizumab, fingolimod y alemtuzumab, entre otros,¹¹ sin embargo, es importante señalar que muchos de estos tratamientos en ocasiones reacciones secundarias adversas.¹⁹ Es por ello que la posibilidad de terapias combinadas con diferentes fármacos supone una alternativa muy considerada aunque, a día de hoy, no hay suficiente evidencia al respecto.¹¹

En los últimos años, una de las dianas que se está investigando dada su implicación en la fisiopatología de EM, es el estrés oxidativo y con él, el estudio de posibles tratamientos con compuestos antioxidantes como principal vía de actuación frente a dicho proceso oxidativo.^{12,13}

2.2 Estrés oxidativo.

En primer lugar, es preciso hablar de los radicales libres (RL), principales desencadenantes del estrés oxidativo. Dichos RL pueden generarse de forma endógena, como consecuencia de procesos propios del metabolismo aerobio mediado por reacciones de óxido reducción o redox, que tienen lugar en el

organismo y en el cual la mitocondria supone la principal fuente de estos radicales.¹³ Por otro lado, los RL también tienen origen exógeno, en el que intervienen entre otros, agentes ambientales como radiaciones, o sustancias relacionadas con los hábitos de consumo y estilo de vida (anexo 2).^{12,15}

Cabe destacar, que una producción controlada de RL es importante en diferentes procesos de transducción de señales, para mantener el potencial redox celular o incluso es beneficioso para sistemas de defensa contra agentes infecciosos.¹³ Pero, por el contrario, un exceso en la producción de RL o un descenso en los sistemas que regulan el balance redox en el organismo, desencadena estrés oxidativo.^{12, 13}

El estrés oxidativo se define por tanto como un desequilibrio entre especies oxidantes y antioxidantes, a favor de las primeras, y que desencadena una serie de alteraciones tales como la interrupción de la señalización redox, y/o el daño molecular.¹⁴

Este desequilibrio constituye el punto de partida de la cascada de destrucción celular.¹² Los RL son inestables y tienen un gran potencial reactivo, por ello son capaces de combinarse con diferentes moléculas de la estructura celular y de atacarlas indiscriminadamente. Las principales sustancias reactivas son las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (ERN)¹². Entre las alteraciones celulares generadas, destacan el daño mitocondrial, la incorporación de macrófagos, la interrupción de defensas antioxidantes, o el aumento del calcio intracelular, entre otros.¹⁵ Todo ello conduce a la destrucción de tejidos, provocado por el daño en lípidos, proteínas y carbohidratos, o bien, si el daño es de gran magnitud, puede causar la muerte celular por necrosis o apoptosis.¹⁵

Las respuestas al estrés generado se llevan a cabo mediante la activación de interruptores redox moleculares que accionan rutas de señalización específicas.^{13,14} El sistema de defensa antioxidante de los organismos se compone de moléculas, enzimas o secuestradores químicos cuya función es compensar los efectos de los RL y proteger a la célula.¹³

Estudios de los últimos años señalan como posible origen de muchas patologías el estrés oxidativo, entre las que destacan diversos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, así como las enfermedades neurodegenerativas^{12,15} y por esta razón, cobra importancia conocer en profundidad el papel del estrés oxidativo en estas enfermedades y los mecanismos implicados.^{15,16} En virtud de estas evidencias, muchas de las estrategias terapéuticas están dirigidas a mantener y recuperar el equilibrio oxidativo. En este sentido es crucial investigar sobre el papel de los antioxidantes, como medio para evitar o retrasar la oxidación y proteger del daño celular.¹⁶

2.3 Antioxidantes.

Se define antioxidante como “cualquier sustancia que retarda o previene la oxidación de un sustrato oxidable, que puede ser; lípido, proteína, DNA, o cualquier otro tipo de molécula”.¹⁵

Los antioxidantes se pueden agrupar en enzimáticos y no enzimáticos, siendo considerados los primeros como la primera línea de la defensa primaria, encargados de evitar el acúmulo de ERO.¹⁵ Por otro lado, se les puede clasificar en endógenos, sintetizados por el propio organismo (véase anexo 3), y en exógenos, incorporados al organismo mediante los alimentos ingeridos en la dieta o en forma de suplementos (anexo 4).

Por otro lado, desde el punto de vista de la nutrición, según la guía de la Sociedad Española de Nutrición (SENC),¹⁸ una dieta saludable es aquella que implica una alimentación equilibrada y variada, donde la Dieta Mediterránea es un buen ejemplo representativo. La importancia de mantener una dieta equilibrada reside en cumplir las recomendaciones diarias de los diferentes grupos de alimentos, entre los que se encuentran las frutas, verduras y hortalizas, principales fuentes de antioxidantes. En este sentido, cabe decir que en personas que han iniciado un aumento en la ingesta de este grupo de alimentos se ha observado una menor incidencia de enfermedades degenerativas.¹⁶

Es por ello que se hace necesario analizar el funcionamiento y disponibilidad de los antioxidantes en los alimentos, así como en las pautas de consumo, ya que podrían ser fundamentales en el abordaje de numerosas patologías, entre las que se encuentra la EM.^{12, 16}

2.4 Estrés oxidativo y EM

El cerebro es uno de los órganos metabólicamente más activos del cuerpo con una alta demanda de oxígeno, lo que conlleva a una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo.²⁰ Las neuronas del SNC están expuestas a niveles bajos de las ERO gracias a que son eliminadas mediante la acción combinada de los antioxidantes, pero a pesar de ello, la inflamación crónica aumenta la producción de ERO y ERN superando a las defensas antioxidantes. A esto se suma que los niveles de glutatión (GSH), responsable endógeno de la eliminación de RL, son más bajos en el cerebro.^{20,21}

En este sentido, la evidencia científica muestra que existe una clara relación entre los mecanismos que desencadenan el estrés oxidativo y la fisiopatología de la EM. Por un lado, en el estudio de Gonzalo H et.al²¹ los datos reflejan una mayor producción de superóxido por los linfocitos y monocitos de pacientes con EM, por lo que se genera un estado redox mitocondrial deficiente unido a una capacidad antioxidante de plasma reducida.

En la misma línea, el artículo de Flores-Alvarado LJ et.al²⁰ señala que, en los pacientes con EM, el exceso de ERO y ERN incrementa la actividad de las células T y producen daño directo en la mielina, todo ello relacionado con niveles bajos de antioxidantes.

Teniendo en cuenta la evidencia de estrés oxidativo y sus consecuencias en la neurodegeneración característica de los pacientes con EM, los investigadores tienen como objetivo estudiar cómo neutralizar los RL, con la posibilidad de que puedan prevenir la propagación del daño tisular y mejorar tanto la supervivencia como el estado neurológico.²¹ En este campo, adquiere importancia el estudio de los

numerosos factores relevantes en la patogénesis de la EM, los cuales se está investigando mayoritariamente en modelos de encefalomiелitis experimental (EAE).^{20,22} También cabe destacar un creciente interés por estudiar el vínculo existente entre el estrés oxidativo, la inflamación y las respuestas inflamatorias, lo que abre nuevas perspectivas en el tratamiento de esta enfermedad.¹⁴

Por esta razón, se han propuesto numerosos enfoques experimentales para tratar de reparar y prevenir el daño producido por el estrés oxidativo en la EM, de tal forma que se está tratando de conseguir un tratamiento eficaz que permita disminuir la progresión de la enfermedad y/o permita paliar sus efectos, donde los antioxidantes están siendo considerados como una buena opción dados los aspectos comentados anteriormente.²⁰

2.5 Justificación

La alta prevalencia de la EM y su progresivo aumento en las últimas décadas⁴, junto con su predominante afectación a la población joven³, demuestran la importancia de conocer mejor los mecanismos de acción de esta patología, que aún no están completamente definidos.⁶

Por otro lado, la sintomatología de la EM^{6,8} refleja que es una enfermedad que genera un gran impacto en las personas afectadas, suponiendo un cambio en sus vidas en todos los aspectos. Es trascendente, por tanto, la investigación centrada en optimizar el régimen terapéutico para conseguir mejorar la calidad de vida de estos pacientes, ya que, de acuerdo con distintos estudios, los tratamientos actuales no son completamente eficaces.^{3,11}

Las evidencias científicas señalan al estrés oxidativo como uno de los factores implicados en la EM, por este motivo, los antioxidantes que tienen una gran capacidad para contrarrestar RL,^{20,21} pueden suponer una buena alternativa, y es por ello que cobra relevancia profundizar en su investigación.

Por otro lado, el hecho de que la principal fuente de antioxidantes provenga de alimentos consumidos de manera habitual en la dieta equilibrada,¹⁹ constata la

importancia de estudiar, a través de la evidencia, el efecto específico de los distintos antioxidantes y el grado en el que influye la dieta en la EM.

Por último, es imprescindible señalar la labor de la enfermería, puesto que son los unos de los principales responsables de los cuidados, la valoración y el seguimiento de los pacientes con EM^{5,6} y por ello, podrían ser una herramienta muy útil desde el punto de vista del control nutricional. Este hecho justificaría la importancia de estudiar su papel con el fin de lograr beneficios en el curso de esta patología.

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

Mostrar la mejor evidencia científica sobre los beneficios de los antioxidantes en la enfermedad de la EM.

Objetivos específicos:

1. Identificar los antioxidantes más eficaces en esta patología.
2. Determinar la función de la enfermería en la enfermedad de la EM en relación con los antioxidantes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica actual sobre la EM y su relación con los antioxidantes través de un protocolo explícito y ordenado. Dicha búsqueda fue realizada entre los meses febrero y abril del año 2020.

El planteamiento de la búsqueda ha tomado como referencia la formulación del modelo de la pregunta de investigación P.I.C.O. (tabla 1). ¿Son beneficiosos los antioxidantes en la Esclerosis Múltiple?

P	I	C	O
Paciente, problema o condición	Intervención	Comparación de la intervención	Resultado esperado
Pacientes con Esclerosis múltiple	Antioxidantes	---	Efecto beneficioso en la EM

Tabla 1. Pregunta PICO. Elaboración propia.

A continuación, se realiza la búsqueda bibliográfica mediante la utilización de descriptores obtenidos a través de los tesauros DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MESH (Medical Subject Headings), con el fin de obtener los resultados más adecuados, como se indica en la tabla 2.

Términos naturales	DeSC	MeSH
Esclerosis múltiple	Esclerosis múltiple	<i>Multiple sclerosis</i>
Antioxidantes	Antioxidantes	<i>Antioxidants</i>
Enfermedades neurodegenerativas	Enfermedades neurodegenerativas	<i>Neurodegenerative diseases</i>
Enfermería	Enfermería	<i>Nursing</i>
Dieta	Dieta	<i>Diet</i>

Tabla 2. Términos utilizados en la búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

Posteriormente, dichos descriptores escogidos se utilizaron para establecer diferentes estrategias de búsqueda mediante la combinación con los operadores booleanos “AND” y “OR”, así como el uso de paréntesis.

A continuación, se utilizaron diferentes bases de datos para la obtención de resultados: PubMed, SciELO, BVS y CINAHL Complete. También se accedió a NICE y Guíasalud, para la consulta de guías de práctica clínica aplicadas al tema y se utilizó la biblioteca virtual de la Universidad de Valladolid (Uva), para ampliar los resultados de la búsqueda. Además, también se llevó a cabo una búsqueda en cascada de las referencias de los artículos seleccionados.

A la hora de realizar la búsqueda se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Artículos en español e inglés.
- Artículos publicados en los 5 últimos años.

Criterio de exclusión.

- Artículos con acceso restringido o de suscripción/pago.
- Estudios que no pasen los criterios de calidad científica a través de lectura crítica.
- Información duplicada.

La elección de artículos fue determinada por los criterios de inclusión y exclusión del apartado descrito anteriormente. A continuación, se seleccionaron los artículos que se consideraron de interés atendiendo al título y al resumen, y se rechazaron aquellos artículos irrelevantes para este trabajo. Finalmente, se realizó una lectura crítica y objetiva a través de la herramienta Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPE)²³ que permitió descartar a los trabajos sin calidad científica suficiente.

5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica han sido dispuestos en una tabla detallada, agrupados según las bases de datos (anexo 5).

Mediante las diferentes estrategias de búsqueda establecidas, se han encontrado 1183 artículos entre todas las bases de datos consultadas. Teniendo en cuenta el título y resumen, son seleccionados 39 artículos, de los cuales se suprimen los duplicados obteniendo 21. A estos artículos se añaden 2 encontrados mediante bibliografía en cascada. Finalmente, los 23 artículos preseleccionados son sometidos a una lectura crítica mediante las plantillas CASPE²³ correspondientes a cada tipo de estudio, y se descartan aquellos que no cumplen los criterios de calidad. Los artículos definitivos son 15 tal y como muestra el diagrama de flujo (figura 1).

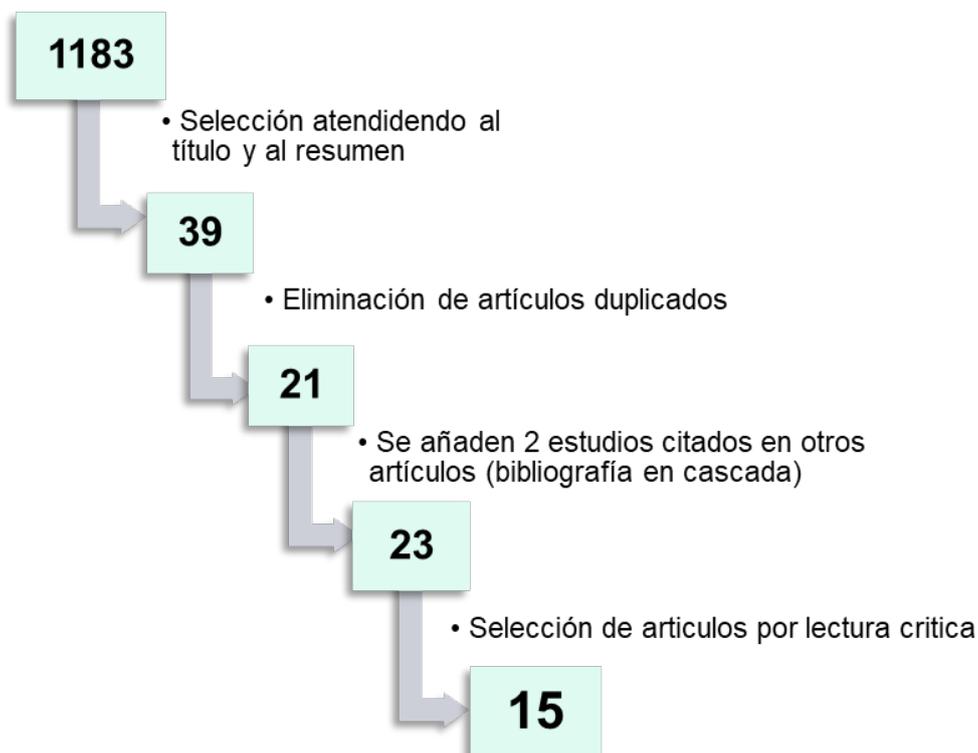


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos. Elaboración propia.

A continuación, se presenta una recopilación de los resultados más relevantes de los estudios seleccionados.

En primer lugar, respecto a los hábitos nutricionales en pacientes con EM, son encontrados dos trabajos que tratan este tema desde un enfoque general. Por un lado, Hagan KA et al.²⁴ realizan una revisión narrativa de las publicaciones del NHS y NHS II (Nurses Health Study) con el fin de investigar la etiología de las enfermedades neurodegenerativas. En cuanto a la EM destacan el avance en la investigación de los factores ambientales, en concreto subrayan la Vitamina D, y añaden que su suplementación con 400UI/día mostró una disminución de riesgo de un 40% en EM, en comparación con las mujeres que no usaron suplementos. Además, los autores encontraron una relación entre las dietas abundantes en pescado y los aceites de pescado (fuentes de vitamina D en la dieta) y una menor prevalencia de EM. Por último, postulan que las mujeres con un IMC más alto tendrían un mayor riesgo de EM (IMC entre 25 y 30, un riesgo 40% mayor).

En esta misma línea, el estudio de casos y controles realizado por Armon-Omer A et al.²⁵ examina 63 pacientes con EM (tratados y no tratados) y 83 controles sanos con el objetivo es buscar las diferencias en los parámetros nutricionales entre los pacientes con EM. Los resultados mostraron que los pacientes con EM presentaban una ingesta baja de muchos componentes nutricionales, tales como tiamina y el zinc, importantes en el funcionamiento del SN, ambos significativamente por debajo de las recomendaciones diarias establecidas. Otros resultados importantes que obtuvieron fueron los niveles disminuidos de hierro y magnesio en los pacientes con EM, lo cuales indican un desequilibrio metálico que relacionan con la desmielinización y con el estrés oxidativo. Además, los pacientes con EM presentaron perfiles diferentes de ácidos grasos en las membranas celulares, así como niveles de ingesta de vitaminas B reducidos. Los autores señalaron que la capacidad antioxidante fue inferior en los casos de EM, siendo menor aún en la EM severa, aunque no fue posible correlacionar de forma concreta los metabolitos de la dieta y la capacidad antioxidante.

El resto de artículos encontrados están centrados principalmente en el estudio de compuestos específicos y su relación con EM, cuya descripción se expone a continuación.

Miller ED et al.²⁶ elaboran una revisión bibliográfica con el objetivo de proporcionar información sobre el papel potencial de los compuestos antioxidantes en pacientes con EM. En primer lugar, los resultados reflejan que la curcumina inhibió la producción de citoquinas inflamatorias y activó numerosos sistemas antioxidantes, en estudios probados en ratas y ratones con EAE. Por otro lado, los datos mostraron que la suplementación de melatonina (10 mg al día en 30 días), aumentó la concentración de determinados antioxidantes endógenos y redujo el malondialdehído (MDA), un marcador principal de estrés oxidativo en eritrocitos de pacientes con EMSP. La vitamina D fue asociada por los autores a una función reguladora en la producción de uno de los marcadores de estrés oxidativo, el óxido de nitrógeno. Además, se relaciona en este estudio un menor riesgo de padecer EM y una mejora en la progresión de la enfermedad a los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, que resultaron tener una función antiinflamatoria en el sistema inmune, al igual que la vitamina A que, además, en forma de suplemento redujo la apoptosis y el estrés oxidativo en ratas neonatales, según sus investigaciones. En cuanto al extracto rico en flavonoides, los resultados mostraron que eliminó RL, redujo la apoptosis neuronal e inhibió la neuroinflamación en cerebros de ratas. Los autores también estudiaron la EGCG que, según los datos, influyó en el sistema inmune, en la desmielinización y tuvo un gran poder supresor de RL. Además, según este artículo, el resveratrol protegió al SN provocando la apoptosis en células T en ratones inducidos por EAE. Los investigadores indican que es posible probar la eficacia de ciertos compuestos, pero son necesarias más investigaciones para llegar a utilizarlos en el tratamiento de la EM.

Con un objetivo similar, Adamczyk B y Adamczyk-Sowa M²⁷ llevan a cabo una revisión bibliográfica sobre el proceso de estrés oxidativo que tiene lugar en el desarrollo de la EM, haciendo referencia a la importancia de la función de los antioxidantes. Los resultados muestran que la suplementación con melatonina tuvo un efecto antioxidante, al igual que la coenzima Q10, que con 12 semanas de

suplementación demostró reducir el estrés oxidativo y aumentar la actividad enzimática antioxidante en pacientes con EMRR. Por otro lado, los resultados sobre el ácido dihidroasparagúsico de este artículo mostraron una capacidad antiinflamatoria y una actividad antioxidante en células del SN. El ácido alfa lipoico (ALA) (1200mg/día) mejoró la capacidad antioxidante total en suero entre los pacientes con EMRR según los datos del estudio. Además, el extracto de azafrán, la *Nigella sativa* y “nano gotas” de aceite de semilla de granada han demostrado conforme al artículo ser neuroprotectores. En base a los datos recogidos, en este estudio se señala el gran potencial que poseen los compuestos antioxidantes influyendo en el estrés oxidativo.

En la revisión sistemática publicada por Plemel, JR et al.²⁸, los autores analizan, a través de la investigación clínica y animal, los beneficios de diferentes antioxidantes. Su estudio revela que polifenoles como la luteolina, la quercetina y la curcumina consiguen reducir la gravedad de la enfermedad ejerciendo una acción antiinflamatoria y antioxidante en los modelos animales investigados en este artículo. Los datos referentes al resveratrol y la vitamina A muestran que disminuye la gravedad de la enfermedad en modelos animales. Los mismos efectos encontraron en el estudio con la EGCG que, además, redujo la desmielinización, al igual que la vitamina E. El extracto de Ginkgo Biloba demostró según los autores reducir la progresión de la EM y las recaídas. Finalmente, el ALA, según los resultados de este estudio, tuvo tanto un efecto antiinflamatorio como antioxidante y además mitigó gravedad de la enfermedad en modelos animales y además redujo el daño oxidativo en pacientes con EM, lo que mejoró el proceso inflamatorio. Los autores concluyen que, a pesar de obtener algunos resultados prometedores, por sí solos los efectos no serían significativos y se requieren más estudios.

Con el fundamento de que los antioxidantes dietéticos puedan ejercer su acción frente al estrés oxidativo producido en la EM, Tryfonos C et al.²⁹ realizan una revisión bibliográfica de 40 ensayos clínicos, con el objetivo de evaluar beneficios en el control de la sintomatología y las recaídas de la EM. Destacan los resultados que indican que los suplementos de coenzima Q10 (500mg/día) redujeron el estrés oxidativo y aumentaron la capacidad antioxidante en pacientes con EMRR, con una

mejora en la fatiga y la depresión. El ALA con dosis de 1200mg al día durante 12 semanas obtuvo, según los autores, un incremento de la capacidad antioxidante y resultado beneficioso interfiriendo en la migración de las células T al SNC. También son mencionados por su efecto positivo la vitamina A, la melatonina (5mg en 90 días), la carnitina y la Vitamina D. El estudio destaca finalmente que, aunque la melatonina, la coenzima Q10 y el ALA, entre otros suplementos, han tenido efectos positivos y podrían mejorar la calidad y la esperanza de vida, aún se ha de definir una indicación terapéutica concreta para la EM.

De igual forma, Winiarska-Mieczan A et al.³⁰ publican un estudio de revisión en el que hacen referencia a numerosos antioxidantes dietéticos en relación al estrés oxidativo, y su repercusión en las enfermedades neurodegenerativas, entre las que incluye la EM. Los datos recogidos, indicaron que los polifenoles como el ácido tánico y la curcumina, elevaron el número de enzimas antioxidantes endógenas, al igual que la EGCG, que, además, redujo las ERO y ERN. La quercetina y el licopeno disminuyen el MDA y aumentan la capacidad antioxidante total, conforme a los resultados del estudio. Además, los datos indican que el resveratrol mostró eficacia frente el daño oxidativo en el SN, disminuyó el MDA y aumentó las enzimas CAT, SOD y GSH. Por otro lado, la vitamina C inyectada vía subcutánea influyó en la capacidad antioxidante en este estudio. Del mismo modo, la vitamina E produjo un aumento de las enzimas antioxidante, de acuerdo a los resultados de este estudio. Por último, los autores proponen el uso de las terapias antioxidantes en enfermedades neurodegenerativas y añaden que la mejor estrategia consiste en combinar tratamientos médicos y dietéticos antioxidantes.

En 2019 el estudio de Silva BY et al.³¹ se examina mediante una revisión de la bibliografía de los últimos 5 años, los aspectos nutricionales en la EM. La primera parte del artículo recoge una evaluación de sustancias antioxidantes, tales como la vitamina A, que muestra una función inmunológica y la vitamina E, que influye en la regeneración de oligodendrocitos. Los datos aportados sobre la vitamina C mostraron una protección del daño oxidativo en un estudio de EAE. Además, son examinados compuestos bioactivos (polifenoles), destacando la EGCG, que aportó mejoras a nivel cognitivo y disminuyó la fatiga y la debilidad muscular, atendiendo a

los resultados de este estudio. Por otro lado, la hesperidina resulta ser beneficiosa a nivel inmunológico e histológico en esta revisión. En este estudio también se destaca la dieta mediterránea (rica en frutas y verduras), de la cual los investigadores destacan un efecto antiinflamatorio. Los autores señalan que son necesarios más ensayos en humanos, no obstante, relacionan una dieta saludable con una mejora en progresión de la enfermedad.

Entre los artículos seleccionados, dos estudios examinan específicamente las capacidades de la vitamina C en las enfermedades neurodegenerativas. El primero de ellos, es una revisión llevada a cabo por Kocot J et al.³² en la que se destaca que la vitamina C tiene una importante función en el sistema inmune y en la síntesis de colágeno relacionado con la mielina. Los investigadores resaltan que los niveles de vitamina C se encuentran significativamente por debajo de las recomendaciones diarias en pacientes con EM y establecen una relación entre estos valores y el aumento de la peroxidación lipídica.

El otro trabajo centrado en dicha vitamina, es un estudio de investigación realizado por de Babri S et al.³³ mediante un modelo animal de ratas en el que se indujo la EM y la vitamina C fue administrada mediante una inyección intrahipocampal. La vitamina C se suministró junto con progesterona a distintas dosis durante 7 días y se examinó el nivel de aprendizaje pasivo reflejado en la memoria, en comparación con los controles. Los datos indicaron que la inyección de vitamina C (5 mg / kg) aumentó significativamente la retención de memoria mediante el método de aprendizaje pasivo de la investigación. Finalmente señalan que se intuye una mejora en el desarrollo de la patología debida a la acción antioxidante de la vitamina C.

Dos de los artículos, llevados a cabo por Adamczyk-Sowa M et al. examinan los resultados de la melatonina en la EM. En el primero de ellos,³⁴ se realizó un estudio prospectivo con 102 pacientes con EM, que fueron suplementados con melatonina (5 mg/día) durante 3 meses y 15 controles sanos. Los resultados de este estudio muestran que la melatonina redujo el estrés oxidativo inducido por los RL e incrementó la actividad enzimática antioxidante. Además, conforme a los datos, la

melatonina influyó en el sistema antioxidante de pacientes con EM. Los investigadores afirman que la suplementación de melatonina durante el tratamiento de la EM reporta beneficios en el curso de la enfermedad y la calidad de vida del paciente de acuerdo a los resultados que obtuvieron.

En el segundo artículo de estos autores,³⁵ estudiaron un grupo de casos tratados y no tratados con EM en los que evaluaron numerosos parámetros que fueron comparados con los controles tras 90 días. Según los investigadores, los resultados confirman hallazgos previos sobre el tratamiento con Interferón β y melatonina en la EM, donde observan una disminución en la mayoría los indicadores de estrés oxidativo y señalan además que esa combinación fue la más efectiva. Los autores presuponen que estos efectos de la melatonina son debidos principalmente a su mecanismo antioxidante indirecto, es decir, por la estimulación de la biosíntesis de antioxidantes y otras proteínas protectoras.

En la revisión bibliográfica llevada a cabo por Hajjalyani M et al.³⁶ se valora capacidad de la hesperidina, un tipo de flavonoide beneficioso en numerosas enfermedades. Este trabajo afirma que la hesperidina disminuye la desmielinización (dependiente de la dosis) en el SNC y consigue mejoras en las anormalidades clínicas en un modelo con ratones. Además, atendiendo a los resultados de este estudio, la hesperidina disminuyó las citoquinas inflamatorias y redujo la neuroinflamación. Los autores también destacan que este tratamiento aporta beneficios revirtiendo el daño oxidativo, cambios histológicos de la corteza cerebral y también un poder antiapoptótico en las neuronas. El artículo concluye señalando que aún es preciso investigar sobre su obtención, debido a su baja biodisponibilidad, así como encontrar la dosis adecuada, entre otros factores condicionantes.

El estudio elaborado por Binyamin O et al.³⁷ investiga los efectos del antioxidante natural aceite de semilla de granada en la EM, en un modelo de ratones inducidos por EAE y los compara con los controles no tratados. Los resultados revelan como las dosis diarias de 100 a 300 μ L de la formulación con extracto de semilla de granada redujeron la carga de la enfermedad en los ratones, pero señalan que al convertirlo a dosis humanas (4–12 ml de aceite / día), consumir esos niveles

diariamente supone una dificultad. Los datos reflejan una disminución en el daño neurológico inducido por la EAE y los autores sugirieron que este tratamiento podría ser beneficioso para los pacientes que ya padecen signos de enfermedades desmielinizantes, como la EM. Además, según este estudio el compuesto inhibió la desmielinización y la oxidación de los lípidos cerebrales, y provocó una disminución de los niveles de MDA. Los investigadores también destacan que fueron hallados beneficios a partir del día 7 por lo que deducen que el tratamiento puede ser efectivo, no solo para la prevención de enfermedades, sino también para la anulación de la progresión de la enfermedad. De igual manera, destacan que este tratamiento supone una buena opción por la falta de toxicidad de estos reactivos y que puede formar parte de una terapia combinada para tratamientos avanzados.

Por último, Fetisova EK et al.³⁸ elaboran un estudio de investigación *in vitro* para evaluar la capacidad de un derivado de plastoquinona, lípido que se encuentra en la membrana de los cloroplastos, en concreto el compuesto SkQ1 (10- (6'-plastoquinonil), molécula antioxidante lipofílica que se clasifica en el grupo de antioxidantes dirigidos a mitocondrias (mtAO). En este trabajo se usaron oligodendrocitos de rata con una neuroinflamación inducida a través de lipopolisacáridos por su efecto desmielinizante. En él, los autores informan de que el SkQ1, en concentraciones nanomolares, protege significativamente a los oligodendrocitos, por su acción sobre los radicales lipídicos de la membrana mitocondrial interna. Los investigadores explican los resultados obtenidos en la situación que generan en su estudio, similar a lo que sucede en las células de pacientes con EM y señalan que los datos son relevantes, teniendo en cuenta los estímulos proinflamatorios relacionados con la enfermedad. Los autores concluyen que con este estudio han demostrado por primera vez que el SkQ1 protege los oligodendrocitos afectados por la EM, en un modelo de cultivo de la enfermedad y apuntan a un papel prometedor de los mtAO en la EM.

6. DISCUSIÓN

En primer lugar, respecto al objetivo general planteado, los diferentes trabajos encontrados coinciden en que los antioxidantes producen beneficios en la EM. Dichos estudios, muestran que los efectos positivos se consiguen a través de mecanismos que mitigan el estrés oxidativo, tales como la supresión de los RL,^{26,27,28,29,30} la reducción de la oxidación lipídica^{27,28,30,37} y la mejora en la capacidad antioxidante total en suero,^{25,27,29} provocada por cambios en los niveles de los sistemas defensivos enzimáticos.^{26,27,29} En diferentes artículos se observan aumentos en SOD,^{26,27,30,36} GPX,^{26,27} CAT,^{30,36} GSH³⁶ y la disminución en los niveles de MDA,^{27,30,37} todo ello clave para lograr una buena defensa antioxidante.^{30,37} Además, se ha reparado en que ciertos compuestos tienen también una función inmunorreguladora,^{24,26,28,29,31,36} y algunos de ellos son capaces de reducir los procesos inflamatorios mediante la inhibición de citoquinas proinflamatorias,^{26,28,29} por lo que su efecto beneficioso se ve potenciado. Cabe destacar resultados *in vitro* que indican un efecto positivo sobre oligodendrocitos mediante la acción antioxidante dirigida de forma específica a mitocondrias,³⁸ hecho que resulta prometedor y constata la importancia de profundizar en el papel de los mtAO con más estudios al respecto.

Como consecuencia de la acción antioxidante a través de estos mecanismos, los autores señalan que se consigue una neuroprotección, clave para la EM, que produce la reducción de la desmielinización,^{26,30,36} la regeneración de oligodendrocitos,³⁸ la disminución de la pérdida neuronal^{26,28} y la inhibición de la neuroinflamación.^{26,28,29} Dichos beneficios se manifiestan en la sintomatología de la enfermedad, con mejoras a nivel cognitivo, aumento de la memoria^{32,33} y una disminución de la fatiga y la debilidad muscular.^{28,29,31} Todo ello conlleva una mejora en la calidad de vida de los pacientes con EM^{28,31} y por tanto supone un gran avance en la clínica de esta enfermedad.

Teniendo en cuenta estas evidencias, el uso de los antioxidantes podría ser fundamental en el tratamiento de esta patología y augura un futuro prometedor, sin embargo, cabe destacar que muchos de los trabajos son estudios que se realizan *in*

vivo o *in vitro*.^{26,27,28,29,32,33,36,27,38} Este hecho implica que es imprescindible desarrollar más investigaciones clínicas para tener una representación real de los efectos en pacientes con EM que permita además su estudio a largo plazo.

Respecto al primer objetivo específico, en el que se quiso identificar aquellos antioxidantes más relevantes frente a la EM, los resultados muestran que el elemento más estudiado es la melatonina, que ha demostrado tener una gran capacidad antioxidante y ofrecer beneficios, tanto por sí sola, como formando parte de una terapia complementaria.^{26,27,29,34,35} Por esta razón, se hace evidente la importancia de un aporte adecuado del triptófano en la dieta, necesario para la correcta síntesis de melatonina.²⁶ Por otro lado, en la mayoría de las investigaciones son analizadas las vitaminas, especialmente la C, E, D y A. Destaca la vitamina C que al ser la sustancia antioxidante hidrosoluble más importante de los fluidos extracelulares³⁰ ha demostrado tener la capacidad de reducir la neurotoxicidad y eliminar RL^{30,31,32,33} además de tener efectos positivos sobre la memoria y el aprendizaje.^{32,33} Según los estudios, también fue eficaz contra la peroxidación lipídica,³² al igual que la vitamina E^{28,30,31} que tuvo un efecto positivo en la remielinización,^{28,31} aunque sobre ambas vitaminas son precisos más estudios que profundicen en sus efectos. Respecto a la vitamina D, niveles más elevados, así como su suplementación están asociados a una disminución del riesgo de EM según los resultados, debido fundamentalmente a su función inmunorreguladora.^{24,26,31} Por otro lado, la vitamina A, influye en el equilibrio inmunitario y en procesos inflamatorios, sin embargo, una suplementación a largo plazo puede tener efectos adversos,²⁹ lo que evidencia que es fundamental precisar su dosis.

Otro grupo de antioxidantes que se ofrece como una opción en el tratamiento de la EM es el grupo de los polifenoles, entre los que destacan la EGCG,^{26,28,30,31} presente principalmente en el té, la curcumina,^{26,28,30,31} la luteolina^{28,31}, la quercetina,^{28,30,31} y el resveratrol,^{26,28,30} los cuales conducen a una mejora en la sintomatología de la enfermedad.^{26,28,31} Estos efectos se observan a nivel cognitivo y en una disminución de la fatiga y la debilidad muscular, gracias a sus múltiples acciones antiinflamatorias,^{26,30} y a su papel en la eliminación de RL.^{26,28,30} Destacan también los efectos del flavonoide hesperidina^{31,36} capaz de reducir la desmielinización y

peroxidación lipídica³⁶ y además, dado que es de naturaleza no acumulativa y con limitados efectos adversos,³⁶ invita a ser considerada una buena opción terapéutica a falta de más investigaciones relacionadas con sus efectos y dosis adecuadas.

Un aspecto importante a destacar, es que las terapias actuales de la EM, centradas principalmente en disminuir la inflamación^{27,36} y no actúan específicamente en la neurodegeneración. Es por este motivo que el uso de antioxidantes dietéticos en una terapia combinada con fármacos, podría ser la clave para un tratamiento más completo y eficaz tal y como se sugiere en diferentes estudios.^{27,30,36,37} En este sentido, en base a los resultados, el uso de antioxidantes sería positivo tanto para la prevención de la enfermedad,^{24,25,37} como para disminuir la progresión y mejorar calidad de vida.^{24,26,27,32,33,34,35,36,37} por lo que sugiere un futuro prometedor desde un enfoque clínico, tanto para los pacientes con riesgo, como para aquellos con EM diagnosticada.

Desde el punto de vista de la alimentación, resulta relevante el hecho de que los pacientes con EM presentan unos niveles bajos en hierro, magnesio y zinc, desequilibrio que se sugiere está relacionado con el estrés oxidativo, la desmielinización y funcionamiento anómalo del SN^{25,30,31}. Además de estas deficiencias minerales, los pacientes con EM también revelan deficiencias en vitaminas C y del grupo B, relacionado con un menor poder antioxidante.^{25,32} Estos hechos constatan la importancia de mantener una dieta equilibrada, en la que se respeten los requerimientos alimenticios, principalmente de vitaminas y minerales, fuentes principales de antioxidantes.^{25,26,31} Por esta razón, la adherencia a una dieta variada con consumo abundantes de frutas y verduras, como la Dieta Mediterránea,^{24,25,26,31} podría ofrecer ciertos beneficios neuroprotectores en la fisiopatología de la EM.^{25,26}

Si bien es cierto que una cantidad significativa de antioxidantes están presentes en la dieta habitual equilibrada y saludable^{26,27,28,30} su actividad *in vivo* puede estar limitada por su concentración en los alimentos, por la biodisponibilidad o por su rápida degradación.³⁷ Es por ello, que tanto el uso de compuestos naturales, como por ejemplo el extracto de semilla de granada^{27,37} o ginkgo biloba,^{28,31} como las

formulaciones farmacológicas derivadas de compuestos naturales,^{28,36,37} que han reportado efectos beneficiosos en la EM, podrían ser una herramienta útil en el que se hace evidente la necesidad de definir una indicación terapéutica concreta para obtener resultados significativos.

Respecto a la suplementación antioxidante, además del uso de suplementos más comunes como la vitamina A²⁶ y la vitamina D,²⁴ destacan la coenzima Q10^{27,29} y el ALA,^{27,28,29} capaces de mejorar la capacidad antioxidante. No obstante, necesitarían ser estudiados en profundidad a través de ensayos clínicos que aporten más datos sobre su efecto en pacientes con EM, así como en relación a sus posibles dosis clínicas efectivas. Del mismo modo, se debería investigar acerca de la eficacia de los diferentes antioxidantes en relación a la fase de la progresión de la EM en la que se encuentre el paciente, ya que es un aspecto importante aún por definir.

Por último, respecto al segundo objetivo específico, es preciso destacar que se han encontrado limitaciones para poder abordarlo, ya que la investigación actual enfermera relacionada con la EM, está centrada en los cuidados derivados de la sintomatología de la enfermedad. En base a los estudios, cuyos resultados demuestran la influencia de ciertas deficiencias nutricionales en el progreso de la EM,^{24,25,26,31} se hace evidente la importancia de un seguimiento alimentario que garantice un aporte suficiente de los nutrientes implicados, tanto como medida preventiva, como terapéutica. En este sentido, la enfermera podría ser una herramienta esencial para dicho control nutricional y también desde el punto de vista educacional de los pacientes y sus familiares, dado que aportaría un cuidado continuo y más completo de la enfermedad.

7. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones a las que se ha llegado en esta revisión bibliográfica son las siguientes:

- El uso de antioxidantes demuestra un efecto positivo en el desarrollo de la EM, principalmente a través de la reducción de RL y el aumento de las defensas antioxidantes, que conlleva a una mejora de la desmielinización.
- Los antioxidantes más eficaces son la melatonina, las vitaminas C, E, A y D y distintos polifenoles, sin embargo, se necesitan investigaciones clínicas para que sea posible establecer una indicación terapéutica.
- Es necesario concretar los mecanismos de actuación y los efectos a largo plazo de los compuestos antioxidantes en pacientes con EM. Además, en la mayoría de los casos, es necesario formularlos como fármacos activos e incluirlos como parte de una terapia combinada para la obtención de mejores resultados.
- Existe una limitación bibliográfica respecto al papel de la enfermería en este ámbito, pero los resultados sugieren que la enfermería tendría una función fundamental en la educación y en el seguimiento alimentario, tanto para la prevención como para el tratamiento de la EM.

8. BIBLIORAFÍA

1. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel D R, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. Rev neurol [Revista internet] 2002 [citado 3 Ene 2020]; 34(4):378-83. Disponible en: <https://www.guiadisc.com/wp-content/uploads/2012/12/aspectos-historicos-de-la-esclerosis-multiple.pdf>
2. MedlinePlus [Internet] US: Department of Health and Human Services 2014 [Actualizado 29 Abr 2020; citado 3 Ene 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/multiplesclerosis.html>
3. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. Eur Neurol [Revista Internet] 2014 [citado 7 Ene 2020]; 72:132–141. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/360528>
4. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere A P. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Rev Neurol [Revista Internet] 2019 [Citado 7 Ene 2020]; 69(1):32-38. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018477>
5. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. Neuroepidemiology [Revista Internet] 2015 [citado 9 Ene 2020]; 44:199–214. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/382130>
6. NIH [Internet] US. National Institute of Neurological Disorders and Stroke 2012 [revisado 20 Dic 2016; citado 9 Ene 2020]. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación [aprox. 19 pantallas]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm
7. Escribano BM, Medina-Fernández FJ, Aguilar-Luque M, Agüera E, Feijoo M, García-Maceira FI et al. Lipopolysaccharide Binding Protein and Oxidative Stress in a Multiple Sclerosis Model. Neurotherapeutics [Revista Internet]. 2017 [citado

- 10 Ene 2020]; 14:199–211. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13311-016-0480-0.pdf>
8. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [actualizado 30 Nov 2018; citado 10 Ene 2020]. Multiple Sclerosis (MS) [aprox. 15 pantallas]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/multiple-sclerosis-ms>
9. EMY: Acción [Internet]. España: Novartis 2018 [actualizado May 2019; citado 10 Ene 2020]. Síndrome clínico aislado: ¿será esclerosis múltiple? [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.emyaccion.com/emyaccion-articulos/sindrome-clinico-aislado-sera-esclerosis-multiple/>
10. Carnero E. Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? Neurol Arg. [Revista Internet]. 2015 [citado 10 Ene 2020]; 7(2):105–111. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-pdf-S1853002814001116>
11. García A, Ara J R, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. [Revista Internet]. 2016 [citado 17 Ene 2020]; 32(2):113—119. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485316300299?token=8EDB52FE697319271A2F564F5DB5957C4156D1A4F981205694F08C66811D48CE36A42CE8220A31737CC9ACF429C16F63>
12. Viada E, Gómez L, Campaña I R. Estrés oxidativo. Correo Científico Médico [Revista Internet]. 2017 [citado 27 Ene 2020]; 21(1):171-186. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2173/986>
13. Espinos-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. Redox Biology [Revista Internet]. 2015 [citado 27 Ene 2020]; 6(2015):83–

197. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2213231715000804?token=D2E8A5602A399A656C806C3D1406BCAEC8D61B97EA68643F4966E78014FE5EC0A0A6480838BF66C3921094C1F7D4BAEF>
14. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology* [Revista Internet]. 2015 [citado 27 Ene 2020]; 4(2015):180-183. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2213231715000038?token=3721B858053E1568AECC9730E7592511E91335F19545CBB3B311C3ED3D51E8C09BD8C214A87003BC80010925DB0A30DA>
15. Corrales LC, Muñoz MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova* [Revista Internet]. 2012 [citado 4 Feb 2020]; 10(18):213-25. Disponible en:
<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/1010/1008>
16. Zamora JD. Antioxidantes: micronutrientes en lucha por la salud. *Rev. Chil. Nutr.* [Revista Internet]. 2007 Mar [citado 4 Feb 2020]; 34(1): 17-26. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182007000100002&script=sci_arttext&lng=p
17. Guía de Alimentación y Salud 2020. UNED. Facultad de Ciencias. Nutrición y Dietética [citado 4 Feb 2020]. Disponible en: https://www2.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/guia_nutricion/compo_minerales.htm
18. Dapcich V, Salvador G, Ribas L, Pérez C, Aranceta J, Serra L. Guía de la alimentación saludable. SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Madrid [Internet]. 2004 [citado 4 Feb 2020]; Disponible en:
<http://www.nutricioncomunitaria.org/es/otras-publicaciones>
19. Vilaplana M. Antioxidantes presentes en los alimentos. Vitaminas, minerales y suplementos. *Offarm* [Revista Internet]. 2007 [citado 4 Feb 2020]; 26(10):79-86. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13112893>

20. Flores-Alvarado LJ, Gabriel-Ortiz G, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero, OK. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. Invest Clin [Revista Internet]. 2015 [citado 7 Feb 2020]; 56(2):201-204. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372940823008>
21. Gonzalo H, Noguerras L, Gil-Sánchez A, Vicente J, Valcheva P, González-Mingot C et al. Impairment of Mitochondrial Redox Status in Peripheral Lymphocytes of Multiple Sclerosis Patients. Neurosci [Revista Internet] 2019 [citado 7 Feb 2020]; 13(938):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738270/pdf/fnins-13-00938.pdf>
22. Adamczyk B, Niedziela N, Adamczyk-Sowa M. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Capítulo 10, Novel Approaches of Oxidative Stress Mechanisms in the Multiple Sclerosis Pathophysiology and Therapy; [citado 19 Feb 2020]; p. 155-171. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470153/pdf/Bookshelf_NBK470153.pdf
23. Redcaspe.org. CaSPE Programa de Habilidades de Lectura Crítica Español [Internet]. Alicante: redcaspe.org; 1998 [citado 19 Feb 2020]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/>
24. Hagan KA, Munger KL, Ascherio A, Grodstein F. Epidemiology of Major Neurodegenerative Diseases in Women: Contribution of the Nurses' Health Study. Am J Public Health. [Revista Internet]. 2016 [citado 27 Feb 2020]; 106(9):1650-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981803/pdf/AJPH.2016.303324.pdf>
25. Armon-Omer A, Waldman C, Simaan N, Neuman H, Tamir S, Shahien R. New Insights on the Nutrition Status and Antioxidant Capacity in Multiple Sclerosis

- Patients. *Nutrients* [Revista Internet]. 2019 [citado 29 Feb 2020]; 11(2):427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413226/pdf/nutrients-11-00427.pdf>
26. Miller ED, Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Bijak M. A Review of Various Antioxidant Compounds and their Potential Utility as Complementary Therapy in Multiple Sclerosis. *Nutrients* [Revista Internet]. 2019 [citado 8 Mar 2020]; 11(7):1528. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682972/pdf/nutrients-11-01528.pdf>
27. Adamczyk B, Adamczyk-Sowa M. New Insights into the Role of Oxidative Stress Mechanisms in the Pathophysiology and Treatment of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev* [Revista Internet]. 2016 [citado 28 Mar 2020]; 2016: 1973834. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088319/pdf/OMCL2016-1973834.pdf>
28. Plemel JR, Juzwik CA, Benson CA, Monks M, Harris C, Ploughman M. Multiple Sclerosis Journal [Revista Internet]. 2015 [citado 28 Mar 2020]; 21(12) 1485–1495. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458515601513>
29. Tryfonos C, Mantzourou M, Fotiou D, Vrizas M, Vadikolias K, Pavlidou E et al. Dietary Supplements on Controlling Multiple Sclerosis Symptoms and Relapses: Current Clinical Evidence and Future Perspectives. *Medicines (Basel)* [Revista Internet]. 2019 [citado 29 Mar 2020]; 6(3):95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789617/pdf/medicines-06-00095.pdf>
30. Winiarska-Mieczan A, Baranowska-Wójcik E, Kwiecién M, Grela ER, Szwajgier D, Kwiatkowska K et al. The Role of Dietary Antioxidants in the Pathogenesis of

- Neurodegenerative Diseases and Their Impact on Cerebral Oxidoreductive Balance. *Nutrients* [Revista Internet]. 2020 [citado 29 Mar 2020]; 12(2):435. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/435/htm>
31. Yhang B, Alves H, Costa JA, Pereira ML. Nutrition in Multiple Sclerosis: An integrative review of scientific publications from the last 5 years. *Rev. chil. nutr.* [Revista Internet]. 2019 [citado 29 Mar 2020]; 46(3):230-238. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182019000300230&lang=es
32. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients* [Revista Internet]. 2017 [citado 1 Abr 2020]; 9(7):659. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537779/pdf/nutrients-09-00659.pdf>
33. Babri S, Mehrvash F, Mohaddes G, Hatami H, Mirzaie F. Effect of intrahippocampal administration of vitamin C and progesterone on learning in a model of multiple sclerosis in rats. *Adv Pharm Bull* [Revista Internet]. 2015 [citado 1 Abr 2020]; 5(1):83-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352227/pdf/apb-5-83.pdf>
34. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Mucha S, Zostawa J, Mazur B, Owczarek M, et al. Changes in Serum Ceruloplasmin Levels Based on Immunomodulatory Treatments and Melatonin Supplementation in Multiple Sclerosis Patients. *Med Sci Monit* [Revista Internet]; 2016 [citado 1 Abr 2020]; 22:2484-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958372/pdf/medscimonit-22-2484.pdf>
35. Adamczyk-Sowa M, Galiniak S, Żyracka E, Grzesik M, Naparło K, Sowa P et al. Oxidative Modification of Blood Serum Proteins in Multiple Sclerosis after Interferon Beta and Melatonin Treatment. *Oxid Med Cell Longev* [Revista

- Internet]. 2017 [citado 4 Abr 2020]; 2017:7905148. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2017/7905148.pdf>
36. Hajialyani M, Hosein Farzaei M, Echeverría J, Nabavi SM, Uriarte E, Sobarzo-Sánchez E. Hesperidin as a Neuroprotective Agent: A Review of Animal and Clinical Evidence. *Molecules* [Revista Internet]. 2019 [citado 4 Abr 2020]; 24(3):648. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6384806/pdf/molecules-24-00648.pdf>
37. Binyamin O, Larush L, Frid K, Keller G, Friedman-Levi Y, Ovadia H, Abramsky O, Magdassi S, Gabizon R. Treatment of a multiple sclerosis animal model by a novel nanodrop formulation of a natural antioxidant. *Int J Nanomedicine* [Revista Internet]. 2015 [citado 4 Abr 2020]; 10:7165-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664546/pdf/ijn-10-7165.pdf>
38. Fetisova EK, Muntyan MS, Lyamzaev KG, Chernyak BV. Therapeutic Effect of the Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 on the Culture Model of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev* [Revista Internet]. 2019 [citado 7 Abr 2020]; 2019:2082561. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636568/pdf/OMCL2019-2082561.pdf>

9. ANEXOS

Anexo 1: Tipos de EM. Elaboración propia.^{8,9,10}

Tipo	Prevalencia	Características
Síndrome clínicamente aislado (SCA)		Síntomas neurológicos, duración >24h y sin causa aparente. Si no se repite nunca más se llama síndrome clínico aislado. Pueden tratarse de un primer brote de esclerosis múltiple.
Síndrome radiológicamente aislado (RIS)		Lesiones en el SNC sin signos ni síntomas de la enfermedad.
EM recurrente-remitente (EMRR)	En el 85% de los pacientes con EM.	Predomina un proceso inflamatorio. Episodios repetidos de síntomas neurológicos y discapacidad con una duración de 24 horas o más (sin fiebre o infección) y seguido de un período de recuperación parcial o completo, que dura semanas o meses. La edad más común de inicio 25-29 años.
EM progresiva secundaria (EMSP)	Un 80% de EMRR la desarrollan en un periodo de 20 años.	Predomina un proceso neurodegenerativo. Síntomas que progresan con el tiempo. Las recaídas pueden o no superponerse a la progresión de la misma enfermedad.
EM progresiva primaria (EMPP)	Menos común, 15% de los pacientes con EM.	Predomina un proceso neurodegenerativo. Discapacidad neurológica progresiva lenta Frecuente el deterioro de la marcha de comienzo en el inicio de la enfermedad. También pueden aparecer síntomas sensoriales y disfunción del esfínter. La edad de inicio más habitual es sobre los 40 años.
EM fulminante.		Fenotipo insólito, con un curso grave y con una progresión muy acelerada. Se produce una discapacidad significativa o la muerte en poco tiempo.

Anexo 2: Fuentes exógenas de ERO. Elaboración propia¹⁵

Contaminantes	Amianto Polvo de minerales Ozono CO, NO, NO ₂ , SO ₂ Sílice Hipocloritos Toxinas
Drogas	Paracetamol Ciprofloxacino Antidepresivos tricíclicos Nitrofurantoinas Antidiabéticos
Iones metálicos	Hierro Cobre Cadmio Níquel Cromo Mercurio
Radiaciones	Ultravioleta Rayos X Gamma
Dieta	Ácidos grasos poliinsaturados Glucosa
Otros	Tabaco Ejercicio intenso

Anexo 3: Antioxidantes Endógenos. Elaboración propia^{16,18}

SOD	Superóxido dismutasa. Enzima que cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno siendo una importante defensa antioxidante en la mayoría de las células expuestas al oxígeno
CAT	Catalasa, carnitina-acilcarnitina translocasa. Es una enzima peroxidasa que contiene hierro.
GPX	Glutación peroxidasa. Es una enzima de la familia de las peroxidases que contienen selenio.
PRDX	Peroxiirredoxinas. Es una enzima de la familia de tiol peroxidases.
GST	Glutación S-Transferasa.
TRX	Tiorredoxina reductasa
GSH	Glutación. Es el antioxidante intracelular más abundante, con la concentración más alta en el hígado. Es el principal antioxidante que mantiene el estado redox de todo el cuerpo y a menudo se lo conoce como el principal antioxidante del cuerpo.

Anexo 4: Antioxidantes Exógenos. Elaboración propia^{16,17,18,19}

Vitaminas	
Vitamina A	En la leche, la mantequilla, los huevos y el hígado.
Vitamina C	En la mayoría de las frutas (cítricas: kiwis, fresas) y verduras.
Vitamina E	En algunos frutos secos y semillas, en vegetales de hojas verdes (espinaca y la col rizada), en los aceites de soja, girasol, maíz.
Carotenoides	
Betacaroteno	En frutas y verduras de colores brillantes, y en algunas verduras de hoja verde.
Licopeno	En frutas y verduras de color rosa y rojo (tomate, sandía...)
Polifenoles	
Flavonoides y no flavonoides: galato de epigallocatequina (ECGC), resveratrol etc.	Muy presentes en el mundo vegetal. En el té, en verduras de hoja verde, frutas rojas, moradas y cítricos.
Minerales	
Hierro	En carnes, hígado, yema de huevo, verdura verde, cereales integrales, frutos secos y levaduras.
Selenio	Mayor en alimentos de origen animal
Zinc	En crustáceos, carnes rojas, legumbres, levadura de cerveza, germen de trigo, huevos y leche.
Magnesio	En cacao, soja, frutos secos, avena, maíz y algunas verduras.
Otros antioxidantes	
Ácido lipoico	En espinacas, brócoli, carne y levadura
Coenzima Q10	Compuesto liposoluble de muy baja absorción, en especial en una dieta pobre en grasas.

Anexo 5. Búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

PubMed			
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	ARTÍCULOS FINALES
("Neurodegenerative Diseases"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "Antioxidants"[Mesh]	306	7	5
Multiple sclerosis AND antioxidants	247	14	10
("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR ("Neurodegenerative Diseases"[Mesh])) AND "Antioxidants"[Mesh] AND "Diet"[Mesh]	129	2	2
("Multiple Sclerosis"[Mesh] AND "Nursing"[Mesh]) AND "Diet"[Mesh]	0	0	0
("Multiple Sclerosis"[Mesh] AND "Nursing"[Mesh])	5	0	0

SciELO			
((Esclerosis múltiple) OR (Enfermedades neurodegenerativas)) AND (Antioxidantes)	7	2	1
((Esclerosis múltiple) OR (Enfermedades neurodegenerativas)) AND (Antioxidantes) AND (Dieta)	0	0	0
((Esclerosis múltiple) OR (Enfermedades neurodegenerativas)) AND (Dieta)	6	1	1
(Esclerosis múltiple) AND (Enfermería) AND (Dieta)	0	0	0
(Esclerosis múltiple) AND (Enfermería)	5	0	0

BVS (Medline, IBECS, LILACS y CUMED)			
Multiple sclerosis AND antioxidants	158	3	2
(Multiple sclerosis OR Neurodegenerative diseases) AND antioxidants AND diet	74	1	1
Multiple sclerosis AND nursing AND diet	1	1	1

CINAHL complete			
(Multiple sclerosis OR Neurodegenerative diseases) AND antioxidants	211	6	4
(Multiple sclerosis OR Neurodegenerative diseases) AND antioxidants AND diet	32	2	2
Multiple sclerosis AND nursing AND diet	2	0	0