



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

Título

Relación entre los oxisteroles y la fisiopatología de la Esclerosis Múltiple.

Autor/es

Umetha Brahim Mohamed

Director/es

IGNACIO M. LARRAYOZ ROLDÁN

Facultad

Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales

Titulación

Grado en Enfermería

Departamento

U.P. DE ENFERMERÍA

Curso académico

2021-22



Relación entre los oxisteroles y la fisiopatología de la Esclerosis Múltiple., de
Umetha Brahim Mohamed

(publicada por la Universidad de La Rioja) se difunde bajo una Licencia Creative
Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los
titulares del copyright.

© El autor, 2022

© Universidad de La Rioja, 2022

publicaciones.unirioja.es

E-mail: publicaciones@unirioja.es

Universidad de La Rioja
Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales
Grado en Enfermería

Trabajo Fin de Grado
Relación entre los oxisteroles y la
fisiopatología de la Esclerosis Múltiple

Autora: Umetha Brahim Mohamed

Tutor: Ignacio M. Larrayoz Roldán

Logroño, 18 de julio de 2022



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

ÍNDICE

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	5
ÍNDICE DE TABLAS	6
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	7
TÍTULO	9
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	9
CONCLUSIONES	9
TITLE	10
ABSTRACT	10
INTRODUCTION	10
OBJECTIVES	10
METHODOLOGY	10
RESULTS	10
CONCLUSIONS	10
PALABRAS CLAVE	11
KEYWORDS	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 SISTEMA NERVIOSO	12
1.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE	13
1.2.1 Definición	13
1.2.2 Tipos de EM	14
1.2.3 Epidemiología de la EM	16
1.2.4 Causas de la EM	17

1.2.5	Signos y síntomas de la EM.....	19
1.2.6	Diagnóstico de la EM.....	19
1.2.7	Tratamiento de la EM	20
1.3	ÓXIDOS DEL COLESTEROL O OXISTEROLES	22
1.3.1	Molécula del colesterol	22
1.3.2	Oxisteroles	22
1.4	JUSTIFICACIÓN	23
1.5	OBJETIVOS	23
1.5.1	Objetivos Generales	23
1.5.2	Objetivos Específicos.....	23
2	DESARROLLO	24
2.1	METODOLOGÍA.....	24
2.1.1	Tipo de estudio	24
2.1.2	Estrategia de búsqueda.....	24
2.1.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	25
2.1.4	Elección y justificación de la búsqueda	25
2.2	RESULTADOS	28
2.2.1	Mecanismo de formación de los oxisteroles	28
2.2.2	Localización de los oxisteroles	29
2.2.3	Características químicas, biológicas y efectos de los oxisteroles ...	30
2.2.4	¿Cómo ocurren estos efectos biológicos?	30
2.2.5	Toxicidad de los oxisteroles.....	32
2.2.6	Colesterol, oxisteroles y enfermedades neurodegenerativas.....	32
2.2.7	Oxisteroles y SNC.....	32
2.2.8	Oxisteroles y EM	33
3	CONCLUSIONES	45
4	REFERENCIAS	48

5	ANEXOS.....	55
5.1	ANEXO I: RMN DE UN PACIENTE CON EM	55
5.2	ANEXO II: DIAGNÓSTICO DE LA EM.....	56
5.3	ANEXO III: PRINCIPALES ALIMENTOS QUE CONTIENEN OXISTEROLES	61

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Organización del Sistema Nervioso.	12
Ilustración 2: Gráficos que representan los 4 tipos de EM, haciendo una comparativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la discapacidad que se puede padecer.....	15
Ilustración 3: Mapa mundial sobre la prevalencia de EM.	17
Ilustración 4: Estructura química de la molécula del colesterol.	22
Ilustración 5: Mecanismo de formación de los principales oxisteroles mediante reacciones químicas.....	28
Ilustración 6: Principales rutas de oxidación del colesterol a oxisteroles.	29
Ilustración 7: Componentes de una neurona y visualización en el círculo inferior derecho de la localización de los neurofilamentos o microfilamentos.....	36
Ilustración 8: Moléculas de proteína Tau, estabilizadas y compactas en una neurona sana, comparada con la desintegración de los microtúbulos y de la proteína Tau.	38
Ilustración 9: En la imagen A se observa la estructura y posición de APP en una neurona sana, en la imagen B se observa la ruptura de APP en una neurona dañada por el Alzheimer.	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo de la EM.	18
Tabla 2: Tratamientos empleados en la actualidad contra la EM.	20
Tabla 3: Tratamientos farmacológicos para la EM.	21
Tabla 4: Términos MeSH y DeCS aplicados en la búsqueda de información....	24
Tabla 5: Criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda de información.	25
Tabla 6: Estrategias de búsqueda de las bases de datos consultadas.	26
Tabla 7: Estrategia de búsqueda en Pubmed	27

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

SN: Sistema Nervioso

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

EM: Esclerosis Múltiple

RMN: Resonancia Magnética

ECTRIMS: The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

S1P1: Receptores de Esfingosina 1-fosfato

MeSH: Medical Subject Headings

DeCS: Descriptores de Ciencias de la Salud

CYP: Citocromo P450

PPM: Partes Por Millón

HDS: Hidroxiesteroide Deshidrogenasa

HMG-CoA: Hidroximetilglutaril CoA Reductasa

LXR: Receptor X del Hígado

LDL: Lípidos de Baja Densidad

CYP7B1: Citocromo de familia 7

BHE: Barrera Hematoencefálica

24HC: 24-hidroxicolesterol

25HC: 25-hidroxicolesterol

27HC: 27-hidroxicolesterol

7 α HC: 7 alfa-hidroxicolesterol

7KC: 7-cetocolesterol

CYP27A1: Citocromo P27A1 o estero 27 hidroxilasa

PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptors, en castellano: Receptores activados por proliferadores peroxisómicos

NfL: Neurofilamentos

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

ApoE: Apolipoproteína E

BDNF: Factor Neurotrófico derivado del Cerebro

PPA: Proteína Precursora Amiloidea

A β 42: Proteína beta amiloide 42

EDSS: Escala del Estado de Incapacidad Expandida

Lcn2: Lipocalina2

PSD95: Proteína 95 de Densidad Postsináptica

GSDMD: Proteína Formadora de Poros, Gasdermina D

VX-765: Belnacasan, Inhibidor de la Caspasa 1

IL-1 β : Interleuquina 1 β

Th1: Células T Colaboradoras de Tipo 1

IFN- γ : Interferón Gamma, Interferón inmunitario o de Tipo II

TÍTULO

Relación de los oxisteroles y la fisiopatología de la Esclerosis Múltiple.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Una de las enfermedades neurodegenerativas más relevantes en la actualidad es la Esclerosis Múltiple (EM). Esta patología afecta a las vainas de mielina. Uno de los componentes de esta membrana es el colesterol, que se oxida en oxisteroles. Unas moléculas de gran importancia por las alteraciones que provoca dentro del Sistema Nervioso Central (SNC).

OBJETIVOS

Determinar si existe una relación entre los oxisteroles y la EM. Estudiar los mecanismos y las características de la EM. Describir las posibles causas de la EM y estudiar la epidemiología de la EM. Estudiar los mecanismos y las características de los oxisteroles.

METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica descriptiva. Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Scielo, Elsevier y Cochrane. Se han seleccionado diversos artículos siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS

Se estudiaron las relaciones entre los oxisteroles y los Receptores Nucleares, Neurofilamentos, Proteínas Tau, Proteína Beta Amiloide, Caspasas, Lipocalina 2 y Sistema Inmune Neuronal, como posible etiología o participación en la fisiopatología de la EM.

CONCLUSIONES

Aún quedan varias áreas por investigar y seguir conociendo mejor el funcionamiento tanto de la EM como de los diferentes mecanismos de los oxisteroles. Aunque las investigaciones apuntan a una relación entre los oxisteroles y la EM. Estas moléculas son tóxicas para el organismo, además de crear un estrés oxidativo y una neuroinflamación que puede estar relacionadas con la fisiopatología de la EM.

TITLE

Relationship between oxysterols and the pathophysiology of Multiple Sclerosis.

ABSTRACT

INTRODUCTION

One of the most relevant neurodegenerative diseases nowadays is Multiple Sclerosis (MS). This pathology affects the myelin sheaths. One of the components of this membrane is cholesterol, which oxidizes into oxysterols. These are molecules of great importance due to the alterations they cause within the Central Nervous System (CNS).

OBJETIVES

Determine if there is a relationship between oxysterols and MS. Study the mechanisms and characteristics of MS. Describe the possible causes of MS and study the epidemiology of MS. Study the mechanisms and characteristics of oxysterols.

METHODOLOGY

This work is a descriptive literature review. A search was carried out in PubMed, Scielo, Elsevier and Cochrane databases. Several articles were selected following the inclusion and exclusion criteria.

RESULTS

The relationships between oxysterols and Nuclear Receptors, Neurofilaments, Tau Proteins, Beta Amyloid Protein, Caspases, Lipocalin 2 and Neuronal Immune System were studied as a possible etiology or participation in the pathophysiology of MS.

CONCLUSIONS

There are still several areas to investigate and continue to learn more about how both MS and the different mechanisms of oxysterols work. Although research points to a link between oxysterols and MS. These molecules are toxic to the body, in addition to creating oxidative stress and neuroinflammation that may be related to the pathophysiology of MS.

PALABRAS CLAVE

Estrés oxidativo, inflamación, muerte neuronal, desmielinización.

KEYWORDS

Oxidative stress, inflammation, neuronal death, desmyelination.

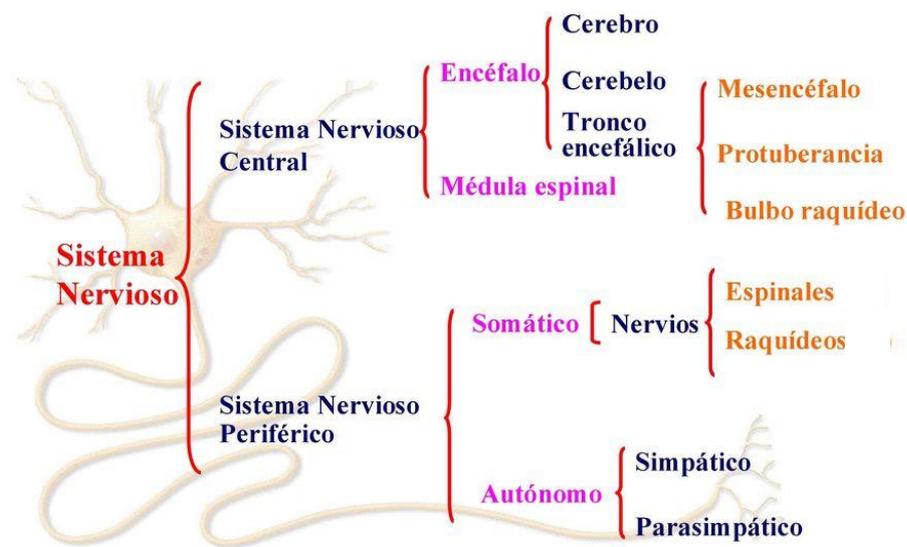
1. INTRODUCCIÓN

1.1 SISTEMA NERVIOSO

El Sistema Nervioso (SN) es un conjunto de órganos y estructuras de información y control del organismo. Está constituido por células diferenciadas, llamadas neuronas, que tienen la función de transmitir impulsos eléctricos a lo largo de una red de terminaciones nerviosas. El SN permite la coordinación de los movimientos y las acciones. En cuanto a su organización se divide en dos ramas, el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP). El SNC se divide entre el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo se compone de diferentes estructuras que serían: cerebro, cerebelo y tronco encefálico, este último a su vez está compuesto por estructuras como el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (1).

En la *Ilustración 1* se observa de forma esquemática la organización del SN (1):

Ilustración 1: Organización del Sistema Nervioso.



Fuente: (1)

El SNC es el encargado de regular diversas actividades del organismo, así como procesar la información que se percibe a través de los sentidos. Las funciones del SNC son el desarrollo de las ideas, los recuerdos, las emociones o los pensamientos. También existen otras como regular y mandar la señal que activa los movimientos del cuerpo, la vigilia, el sueño o el funcionamiento de órganos. Además, es el sistema encargado de procesos como la memoria, el lenguaje, la percepción consciente, el razonamiento o el control de los movimientos conscientes. También está involucrado en las funciones

involuntarias como el equilibrio, el control de la presión en el organismo, la respiración, masticar o los latidos del corazón. Con las funciones descritas anteriormente, se concluye que el SNC es quién concreta y relaciona al individuo con su entorno, percibe los estímulos, los interpreta y crea una señal para dar una respuesta a estos estímulos (1,2).

Las enfermedades que afectan al correcto funcionamiento del SNC se denominan enfermedades neurodegenerativas. Según su prevalencia hasta el año 2019, las más relevantes en la epidemiología de nuestro país son; La enfermedad de Alzheimer, con 800.000 personas diagnosticadas (3), el Parkinson con una variación entre los 120.000 y los 150.000 afectados (4) o la Esclerosis Múltiple (EM) con un total de 55.000 personas diagnosticadas (5).

1.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.2.1 Definición

La EM es la enfermedad inflamatoria más común que daña la cubierta de las fibras nerviosas del SNC (6). Es una enfermedad impredecible del SNC, que altera el flujo de información en el cerebro y la información entre él y el resto del organismo. Además, es una enfermedad autoinmune (7).

Para entender la magnitud y relevancia de la EM se va a definir cada una de sus características; Es una enfermedad neurodegenerativa porque se crea un proceso degenerativo y una muerte neuronal dentro del SNC. Es inflamatoria ya que activa procesos de inflamación originando daño a las células del SN del cerebro. También es una enfermedad autoinmune porque el propio organismo ataca el cuerpo de la persona que sufre la patología, en este caso cuando un paciente sufre de EM, el propio sistema inmune ataca la mielina causando rotura en sus fibras y endurecimiento del tejido, es decir, esclerosis. Además, es una enfermedad desmielinizante, ya que provoca daño en las fibras de mielina, ocasionando la pérdida considerable de esta misma. Por último, se engloba como enfermedad crónica porque sus síntomas no se resuelven con el paso del tiempo, el paciente pasa por periodos llamados brotes, donde es el punto álgido de los síntomas. El comienzo de la enfermedad es más lento, de forma gradual y se mantiene en el tiempo (8). Otra característica de la EM es el hecho de que sea una enfermedad heterogénea, es decir, que afecta a cada individuo de forma diferente (9). Además, al estar totalmente relacionada con el SNC puede manifestarse en diversas zonas del

organismo y de maneras muy diferentes, ya que los propios nervios del SNC se prolongan a lo largo de todo el organismo (10).

1.2.2 Tipos de EM

1.2.2.1 EM Remitente-Recurrente

La EM Remitente-Recurrente es aquella donde los síntomas de la enfermedad se manifiestan durante periodos denominados brotes. Estos brotes aparecen con un patrón de repetición con síntomas nuevos e incluso más intensos. Estos síntomas pueden variar de un episodio a otro según la zona del SNC que se vea afectada en ese momento. Después de un episodio de brote, los síntomas pueden disminuir o incluso desaparecer en un periodo de tiempo, desde días hasta meses. Este fenómeno se conoce como periodos de recuperación completa o remisión. Este tipo de EM afecta entre el 85% y el 90% de las personas que sufren EM. Además, es mucho más frecuente en mujeres y se puede dar en estadios tempranos de la patología. Muchos de los pacientes permanecen en esta fase el resto de sus vidas (5,11).

1.2.2.2 EM Primaria Progresiva

En este tipo de EM Primaria Progresiva la aparición de los síntomas se origina de una forma progresiva. La enfermedad progresa en sus fases de brotes, pero no hay fase de remisión, donde los síntomas desaparezcan, solo se mantienen estables. Además, es un tipo de EM donde se observa más afectada la función neurológica. El 15% de los pacientes con EM, sufren del tipo de EM Primaria Progresiva. También se ha estudiado que la incidencia es la misma en mujeres y hombres (5, 11).

1.2.2.3 EM Secundaria Progresiva

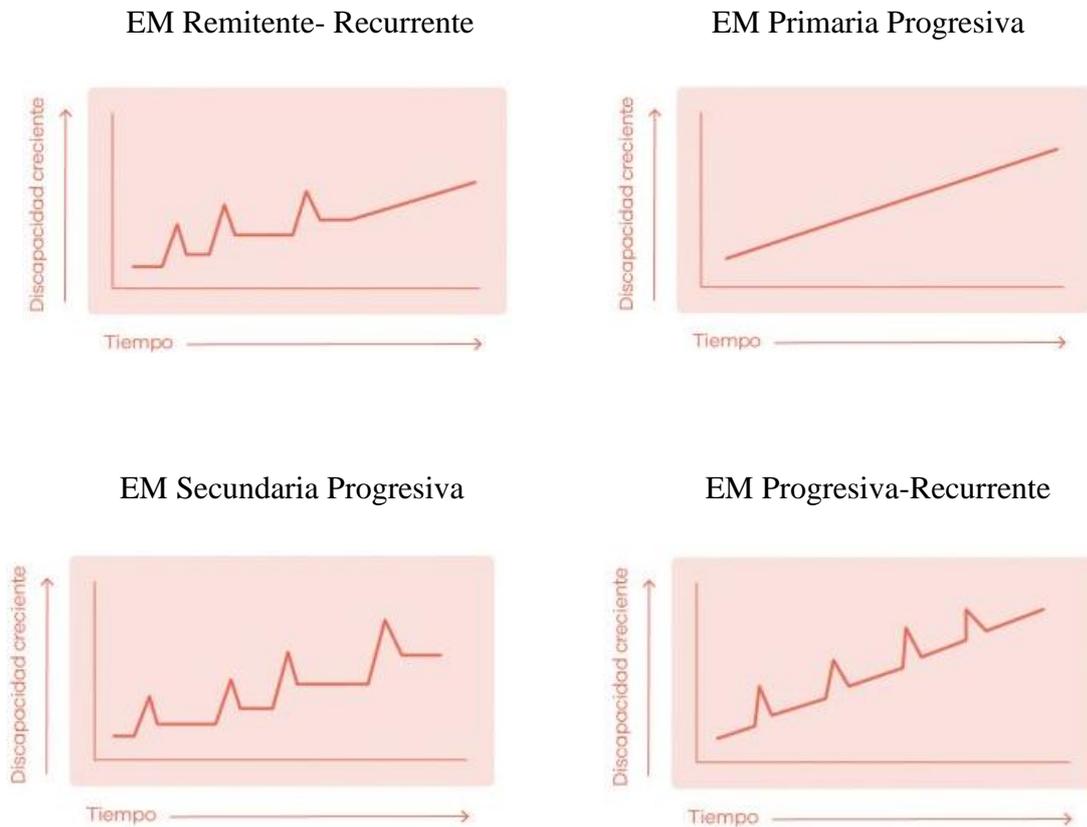
Dentro del 85% de diagnosticados con EM Remitente-Recurrente, un 25% evoluciona a un empeoramiento progresivo de la función neurológica, cuando esto ocurre los pacientes pasan a ser diagnosticados con EM Secundaria Progresiva. En este tipo de EM los síntomas dejan de tener periodos de brote y luego remisión, pasando a tener una progresión de síntomas que se sostienen en el tiempo. No obstante, es posible que un paciente experimente periodos de enfermedad activa o enfermedad no activa. Esto se puede observar con pruebas diagnósticas de imagen como la Resonancia Magnética (RMN) (5, 11).

1.2.2.4 EM Progresiva-Recurrente

La EM menos frecuente es la EM Progresiva-Recurrente, solo un 3% de diagnosticados tienen esta patología. En ella hay una progresión constante de la enfermedad, desde el inicio. Aunque también puede haber momentos de brotes donde los síntomas empeoran (5, 11).

En la **Ilustración 2** se observan cuatro gráficos que representan los cuatro tipos de EM descritos anteriormente. En el eje de ordenadas (Y) interpretando la discapacidad creciente y en el eje de abscisas (X) interpretando el tiempo de evolución (11):

Ilustración 2: Gráficos que representan los 4 tipos de EM, haciendo una comparativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la discapacidad que se puede padecer.



Fuente: (11)

1.2.2.5 Otros tipos de EM poco frecuentes

EM Fulminante o Maligna

En este tipo de EM existe una progresión rápida de la enfermedad. Los brotes más duros ocurren en los primeros cinco años al diagnóstico (12).

EM Inactiva o Benigna

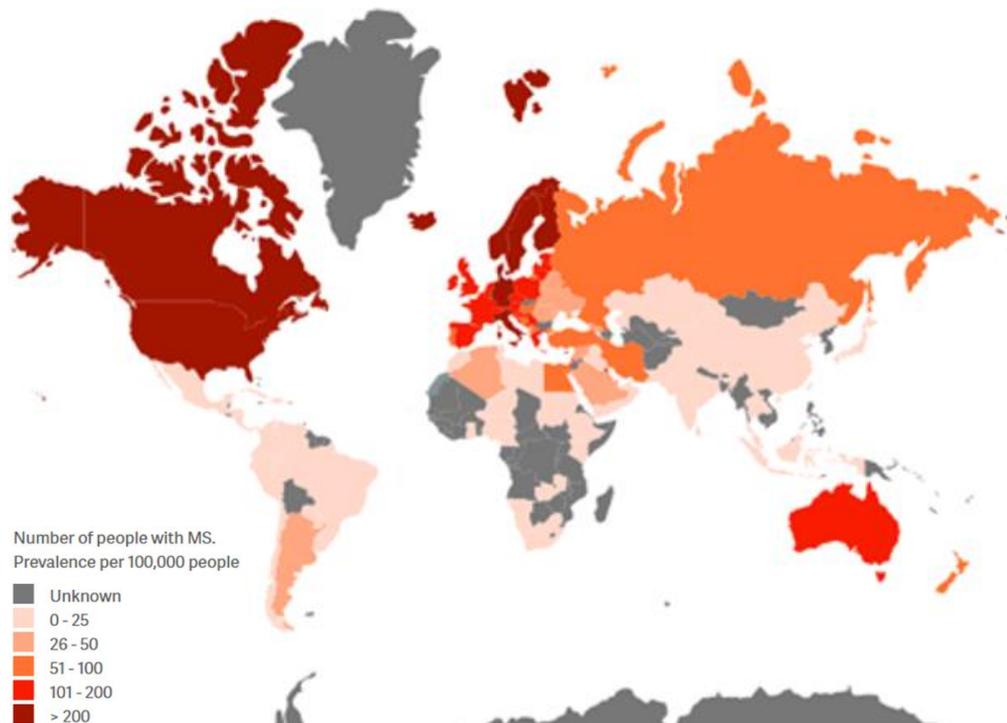
Este tipo de EM se caracteriza porque puede haber un transcurso de hasta 15 años desde el diagnóstico, donde no hay cambios significativos en los síntomas ni en el estado del paciente. Es posible que la enfermedad progrese más adelante (12).

1.2.3 Epidemiología de la EM

La *Federación Internacional de EM* llevó a cabo su tercera edición del *Atlas Mundial de Esclerosis Múltiple*, el día 15 de septiembre de 2020 y se presentó en el congreso ECTRIMS (The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis). Esta federación recoge los datos de casos, prevalencia e incidencia mundial de EM, y concluye que en el mundo 2.800.000 personas sufren de EM, es decir 1 de cada 3.000 personas. Aunque en los países con mayor prevalencia esta cifra aumenta a 1 de cada 300 personas. Se ha estudiado que la EM puede presentarse a cualquier edad, aunque se ha concretado que tiene una edad promedio de diagnóstico de 32 años. A nivel mundial la EM se diagnostica en un rango de edad de entre los 20 a los 30 años, aunque de todas las personas afectadas, al menos 30.000 son menores de 18 años. Los datos epidemiológicos que se recogen en España concretan que hay un total de 55.000 personas diagnosticadas con EM en el país, la prevalencia es de 120 casos por cada 100.000 habitantes, es decir, 1 de cada 800 personas en España padece de EM. Aunque esta patología afecta tanto a hombres como a mujeres, el 75% de los casos son mujeres. Cada año en España se diagnostican 1.900 casos al año, lo que corresponde a 158 diagnósticos nuevos de EM cada mes. En cuanto a la incidencia sería de 4,2 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes en el país. Y respecto a la edad de aparición, a nivel estatal, ronda los 32,1 años (5,13,14).

La página web *Atlasofms* recoge un mapa interactivo sobre la prevalencia de EM a nivel mundial, con la opción de un buscador por países. A continuación, en la **Ilustración 3** se muestra el mapa de la prevalencia de EM por cada 100.000 habitantes a nivel mundial (13):

Ilustración 3: Mapa mundial sobre la prevalencia de EM.



Fuente: (13)

Como se puede observar en el mapa, existe una mayor prevalencia en las zonas geográficas más alejadas de la línea del Ecuador (representadas con colores naranjas, rojos y rojos oscuros) en comparación con los países con menos prevalencia (coloreados en tonos rosa y salmón). Incluso en un mismo país puede haber variaciones, como el ejemplo de Australia, donde las personas que viven en Tasmania, que es la zona más alejada de la línea del Ecuador, presentan casi el doble de probabilidades de padecer EM (139 por cada 100.000 habitantes) en comparación con la zona de Queensland (75 por cada 100.000 habitantes), región más cercana del Ecuador (13,14).

Esta afirmación también la sostiene la entidad sin ánimo de lucro *Esclerosis Múltiple España* que redacta que en las áreas geográficas más cercanas a la línea del Ecuador hay menos prevalencia de EM, en comparación con las zonas más alejadas de la línea, que son zonas que reciben menos luz solar (10).

1.2.4 Causas de la EM

En la actualidad se desconoce la causa principal de la EM, pero se han descrito diversos factores de riesgo asociados a esta enfermedad (10), de los cuales un 30% son factores biológicos y un 70% son factores ambientales (14).

En la **Tabla 1** se explican de forma detallada los principales factores de riesgo asociados a la aparición de esta patología (5,10, 14):

Tabla 1: Factores de riesgo de la EM.

FACTOR DE RIESGO	EXPLICACIÓN
Edad	La aparición de EM se da en un rango de edad entre los 20 y los 40 años, aunque puede aparecer en otras edades.
Sexo biológico	Las mujeres tienen de 2 a 3 veces más probabilidad de padecer EM Remitente-Recurrente en comparación con los hombres.
Antecedentes Familiares	La EM no es una enfermedad hereditaria, pero existe un 2% de probabilidad de padecer EM si uno de los progenitores tiene EM y entre un 3-4% si un hermano/a la padece. En hermanos/as gemelos/as la probabilidad aumenta de un 30-40%.
Infecciones víricas	La infección del virus de Epstein Barr antes de los 15 años influye en el riesgo de padecer EM. Posiblemente porque existan respuestas inmunitarias alteradas después del contacto con este virus. Aunque el hecho de haber pasado esta infección no implica directamente padecer posteriormente EM, ya que es una patología multifactorial.
Etnia	Las personas de etnia blanca, en especial las personas de descendencia de Europa del Norte tienen un mayor riesgo de padecer EM frente a otras personas de etnias distintas, como la africana, asiática o indígena.
Clima	La EM es más frecuente en países más alejados de la línea del Ecuador, es decir, países más fríos. Y es menos frecuente en países con más horas de exposición solar.
Vitamina D	Los pacientes con niveles más bajos de Vitamina D tienen mayor probabilidad de padecer EM.
Enfermedades Autoinmunitarias	Hay un riesgo levemente mayor de padecer EM si se padece otras enfermedades autoinmunes como Diabetes Tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad tiroidea, anemia perniciosa o psoriasis.
Tabaquismo	Los pacientes que hayan presentado un evento inicial de síntomas compatibles con EM, y sean fumadores, tienen más probabilidades de padecer un segundo evento que los no fumadores.

Fuente: Elaboración Propia.

1.2.5 Signos y síntomas de la EM

La *Sociedad Española de Neurología* explica que la EM es una patología heterogénea con síntomas muy diversos. La EM no se manifiesta de forma igual en todos los pacientes ni existe un orden de aparición de los síntomas. Sin embargo, se ha podido concluir que un 45% de los pacientes con EM padecen alteración de la sensibilidad, un 40% alteración motora y un 20% trastornos visuales (14,15). También se ha estudiado que un 80% que las personas que padecen EM manifiestan espasticidad. Este síntoma afecta al movimiento, el control de los esfínteres, la articulación de las palabras y produce espasmos musculares que se registran como frecuentes y dolorosos. El 95% de los diagnosticados con EM pueden desarrollar fatiga a lo largo de la evolución de la patología. Esta fatiga aumenta con el calor o el estrés y no desaparece con el descanso. (16,17) La mayoría de la sintomatología descrita está relacionada con el daño neurológico, pero también se manifiestan síntomas relacionados con el transcurso de la enfermedad, como puede ser la depresión o la tristeza (14).

1.2.6 Diagnóstico de la EM

En la actualidad no existe ninguna prueba específica para diagnosticar EM. Los diagnósticos de EM se basan en descartar otras patologías que pueden producir síntomas similares a la EM, es decir, se lleva a cabo un diagnóstico diferencial. Se comenzará por una revisión exhaustiva de antecedentes médicos, familiares y pruebas diagnósticas como una analítica de sangre, para descartar otras patologías. En la actualidad se está investigando la posibilidad de buscar biomarcadores específicos asociados con la EM, que se puedan encontrar mediante una analítica de sangre. También se emplea la punción lumbar donde se busca encontrar anomalías en los anticuerpos que están asociados a la EM. Otra prueba relevante es la RMN, con su uso se puede visualizar zonas lesionadas en el cerebro y en la médula espinal (18). En el *Anexo I* se adjunta una imagen de una RMN de un paciente sin EM y otro con EM.

Otras pruebas de diagnóstico para la EM son las Pruebas de Potenciales Provocados, con ellas se consigue registrar las señales eléctricas que produce el SN en respuesta a los estímulos que provocamos al paciente. Los electrodos miden la rapidez con la que se transmite la información por las vías nerviosas (19).

El diagnóstico de la EM Remitente-Recurrente se basa en un patrón de síntomas relacionados con la patología y se confirma, en la mayoría de los casos, con una RMN. Mientras que los pacientes que padecen síntomas inusuales o una enfermedad progresiva

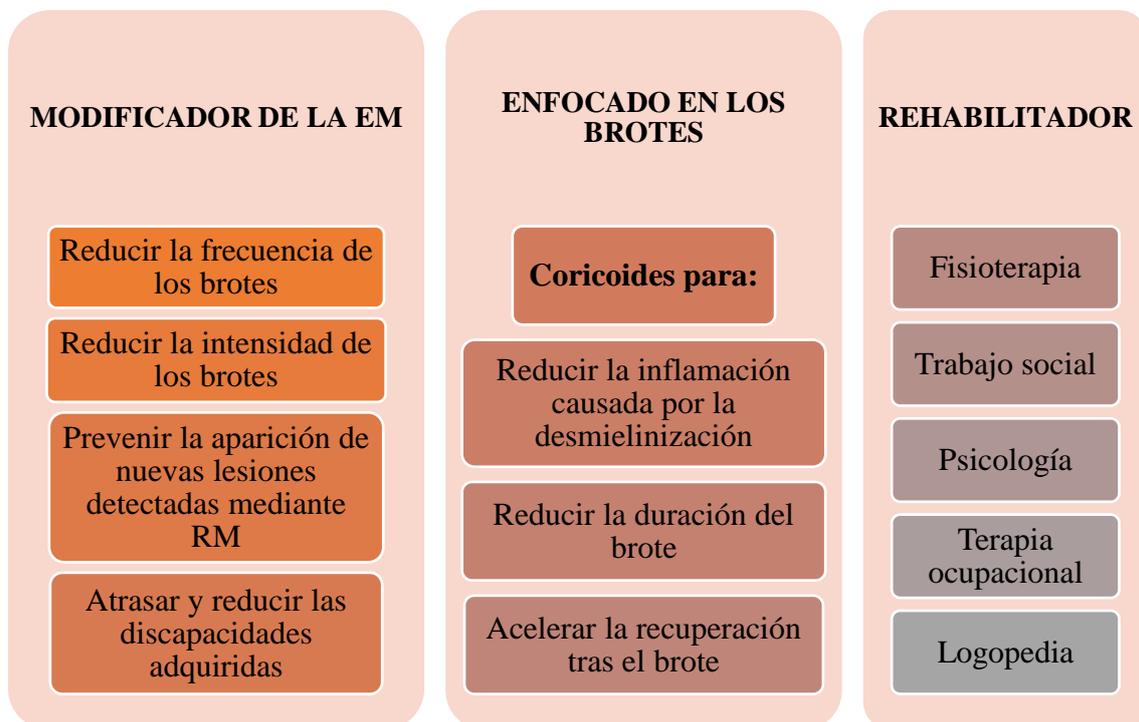
son más difíciles de poder categorizar y llevar a cabo un diagnóstico de EM (18). En el *Anexo II* se describen los principales problemas que afrontan los pacientes en el proceso del diagnóstico, junto a una entrevista que se realizó a un paciente con EM.

1.2.7 Tratamiento de la EM

Desde el comienzo del año 1990, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), ha aprobado diversos tratamientos para controlar la EM del tipo Remitente-Recurrente (17,20). Actualmente no existe un tratamiento frente a la EM que haga desaparecer la enfermedad, pero los últimos avances e investigaciones, han conseguido encontrar diferentes vías terapéuticas. El papel que tienen estos tratamientos y terapias es reducir la frecuencia y la intensidad de los brotes de la enfermedad. Logrando mejorar la calidad de vida de los afectados por EM y retrasando o disminuyendo la discapacidad que provoca el transcurso de esta patología (17,20).

En la *Tabla 2* se muestran los diferentes tipos de tratamientos para la EM (20):

Tabla 2: Tratamientos empleados en la actualidad contra la EM.



Fuente: Elaboración propia.

Realizando un enfoque más exhaustivo al tratamiento modificador de la EM, nos encontramos con diversos tratamientos farmacológicos para diferentes tipos de EM.

En la *Tabla 3* se pueden visualizar cuáles son (20):

Tabla 3: Tratamientos farmacológicos para la EM.

Principio activo	Nombre comercial	Mecanismo de acción	Tipo	Vía	Posología
Acetato de Glatirámero	Copaxone	Antineoplásico y Agentes Inmunomoduladores	EMR	SC	1/día o 3/semana
Alemtuzumab	Lemtrada	Inmunosupresor	EMRR	IV	3 o 5 días/año
Cladribina	Mavenclad	Inmunosupresor selectivo	EMR	Oral	2 cursos a lo largo de 2 años
Dimetilfumarato	Tecfidera	Inmunosupresor	EMRR	Oral	2/día
Fingolimod	Gilenya	Inmunosupresor	EMRR	Oral	1/día
Interferón beta 1a	Awonex Rebif	Inmunoestimulantes Interferones	EMR	IM SC	1/semana 3/semana
Interferón beta 1b	Betaferon Extavia	Citocinas Interferones	EMR EMSP	SC SC	Cada 2 días Cada 2 días
Interferón beta 1b pegilado	Plegridy	Antineoplásico, Inmunomodulador, Inmunoestimulantes	EMRR	SC	Cada 2 semanas
Mitoxantrona	Novantrone	Antineoplásico Antraciclinas	EMR	IV	Variable
Natalizumab	Tysabri	Inmunosupresor	EMRR	IV/SC	1/mes
Ocrelizumab	Ocrevus	Inmunosupresor selectivo	EMR EMPP	IV	2/año
Ofatumumab	Kesimpta	Anticuerpo monoclonal	EMRR EMSP	SC	1/mes
Ozanimod	Zeposia	Modulador de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P1)	EMRR	Oral	1/día
Ponesimod	Ponvory	Modulador selectivo de la S1P1	EMR	Oral	1/día
Siponimod	Mayzent	Modulador selectivo de la S1P1	EMSP	Oral	1/día
Teriflunomida	Aubagio	Inmunomodulador	EMRR	Oral	1/día

Fuente: Elaboración propia.

Por último, se han encontrado resultados favorables en el trasplante de células madre de pacientes con EM Remitente-Recurrente. Consiste en reemplazar el sistema inmunitario del paciente. Aunque subrayan que implica un elevado coste económico (21).

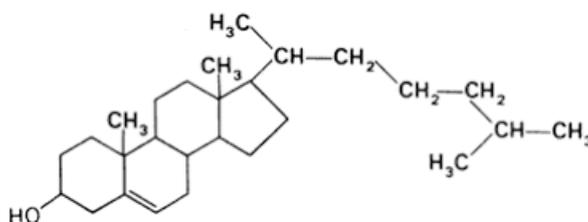
1.3 ÓXIDOS DEL COLESTEROL O OXISTEROLES

1.3.1 Molécula del colesterol

Para comprender qué son los oxisteroles debemos entender qué es el colesterol. Es un lípido esteroide de origen animal, precursor de hormonas esteroidales, ácidos biliares, Vitamina D y esteroides fecales. Tiene importantes funciones regulatorias en el metabolismo intracelular de los ácidos grasos. Junto a los fosfolípidos, es uno de los componentes más importantes de las membranas celulares del organismo, como son las membranas citoplasmáticas, las del núcleo celular o la de los organelos membranosos. Su función es dar fluidez y permeabilidad a estas membranas. En el SNC, el colesterol forma parte de la composición de las vainas de mielina (22).

La fórmula química del colesterol es representada como $C_{27}H_{46}O$ o como $C_{27}H_{45}OH$. Es un derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno, y está constituido por cuatro carbociclos fusionados. Una cabeza polar formada por el grupo hidroxilo y una porción inferior apolar formada por el carbociclo de núcleos condensados junto a los sustituyentes alifáticos. Por todo ello, el colesterol es considerado una molécula hidrófoba (23). En la *Ilustración 4* se muestra la estructura química del colesterol (23):

Ilustración 4: Estructura química de la molécula del colesterol.



Fuente: (23)

1.3.2 Oxisteroles

Cuando las moléculas de colesterol se oxidan, se forman los oxisteroles. Concretamente los oxisteroles se forman cuando los productos que están compuestos por colesterol son sometidos a tratamientos térmicos, a agentes oxidantes o a otras condiciones fisicoquímicas que faciliten la oxidación de dicha molécula de colesterol. En los estudios actuales, se han podido identificar un total de 35 oxisteroles diferentes (24).

1.4 JUSTIFICACIÓN

Desde el marco epidemiológico, la EM es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Además, es la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente. En España, cada año se diagnostican 1.900 casos nuevos de EM. Y a nivel mundial, cada 5 minutos se diagnostica un nuevo caso de EM.

Un estudio de la EM, así como estudiar si pudiera haber una relación con la presencia de oxisteroles, podría abrir una nueva vía de investigación hacia la innovación de los tratamientos actuales. Los oxisteroles llevan varios años en el punto de mira de muchas investigaciones por su relación con las enfermedades neurodegenerativas y vasculares.

Entender una patología, darle una contextualización y ver desde diferentes ángulos qué otros procesos fisiológicos tienen conexión con ella, enriquece la investigación. En concreto en la EM, desde el punto de vista sociosanitario, implicaría una mejora en las actuaciones previstas para paliar los síntomas que padecen las personas con EM. Esto conlleva a mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir el progreso de la discapacidad y brindar unos cuidados óptimos.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivos Generales

- Determinar si existe una relación entre los oxisteroles y la EM.

1.5.2 Objetivos Específicos

- Estudiar los mecanismos y las características de la EM.
- Describir las posibles causas de la EM y estudiar la epidemiología de la EM.
- Estudiar los mecanismos y las características de los oxisteroles.

2 DESARROLLO

2.1 METODOLOGÍA

2.1.1 Tipo de estudio

Este trabajo ha sido diseñado en base a los criterios de una revisión bibliográfica descriptiva, con el objetivo de hallar si hay relación entre la presencia o la producción de oxisteroles en el organismo, y la fisiopatología de la EM.

2.1.2 Estrategia de búsqueda

En esta revisión bibliográfica se ha enfocado la búsqueda en la palabra *oxisteroles*, entendiendo primeramente qué son y en qué procesos fisiológicos intervienen, y luego qué relación pueden tener con la aparición o desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa como la EM.

Los términos usados en la búsqueda para la realización de este trabajo, ha sido con términos MeSH, según sus siglas en inglés significa: Medical Subject Headings. También se han usado los términos DeCS, que significa: Descriptores de Ciencias de la Salud. El objetivo de estos términos es aportar una terminología jerárquica para clasificar la información que se encuentra en las bases de datos.

En la **Tabla 4** se muestran los términos MeSH y DeCS que se han aplicado en la búsqueda de artículos para este trabajo:

Tabla 4: Términos MeSH y DeCS aplicados en la búsqueda de información.

Términos DeCS	Términos MeSH
Oxisteroles	Oxysterols
Enfermedades Neurodegenerativas	Neurodegenerative Diseases
Esclerosis Múltiple	Multiple Sclerosis
Colesterol	Cholesterol

Fuente: Elaboración propia.

También se ha hecho uso de los operadores booleanos y truncamientos. En primer lugar, nos hallamos con los booleanos, cuya función es unir diversas palabras de la búsqueda creando así combinaciones. Existen tres tipos de booleanos: AND, OR, NOT. En este trabajo se ha usado el booleano "AND", que en su traducción al inglés significa la conjunción "Y". Por ejemplo; oxisteroles AND Esclerosis AND Múltiple. Haciendo así más fácil encontrar artículos que contengan ambas palabras.

Por otro lado, se han usado los truncamientos, empleados para sustituir parte de una palabra, generalmente al final, para encontrar sus diversas variantes. Se le añade el truncamiento ‘*’. Por ejemplo; enfermedades AND neuro*.

2.1.3 Criterios de inclusión y exclusión

En este apartado se desarrollarán los criterios de inclusión y exclusión de los diferentes artículos que se han ido escogiendo para la creación de este trabajo. En la **Tabla 5** se muestran los que se han empleado:

Tabla 5: Criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda de información.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos en castellano e inglés	Artículos en un idioma diferente al castellano o al inglés
Artículos de libre acceso o free full text	Artículos que no disponen de texto completo
Artículos enfocados en enfermedades neurodegenerativas	Artículos que se enfoquen en patologías que no sean neurodegenerativas
Artículos que hayan sido publicados desde 2012 a 2022	Artículos con fecha de publicación mayor de 10 años
Artículos que hablen de la EM	
Revisiones bibliográficas enfocados en los oxisteroles y la EM	

Fuente: Elaboración propia.

2.1.4 Elección y justificación de la búsqueda

Las bases de datos de donde han sido seleccionados los diferentes artículos, y capítulos de revistas han sido PubMed, Elsevier, Cochrane y Scielo. Se encontraron un total de 76 artículos entre las cuatro bases de datos, con el uso de los criterios de exclusión e inclusión, se seleccionaron 10 artículos. En la **Tabla 6** se identifican cada base de datos consultada, así como los artículos seleccionados de cada búsqueda y los términos empleados:

Tabla 6: Estrategias de búsqueda de las bases de datos consultadas.

BASE DE DATOS	FECHA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PUBMED	04/02	Oxisteroles AND Esclerosis Múltiple	0	0
	04/02	Oxysterols AND sclerosis múltiple	9	1
	04/02	Oxisteroles AND enfermedades neurodegenerativas	0	0
	04/02	Oxysterols AND neurodegenerative diseases	58	2
ELSEVIER	06/02	Oxisteroles AND Esclerosis Múltiple	0	0
	06/02	Oxysterols AND sclerosis múltiple	1	1
	06/02	Oxisteroles AND enfermedades neurodegenerativas	0	0
	06/02	Oxysterols AND neurodegenerative diseases	3	2
COCHRANE	08/02	Oxisteroles AND Esclerosis Múltiple	0	0
	08/02	Oxysterols AND sclerosis múltiple	0	0
	08/02	Oxisteroles AND enfermedades neurodegenerativas	0	0
	08/02	Oxysterols AND neurodegenerative diseases	1	1
SCIELO	08/02	Oxisteroles AND Esclerosis Múltiple	0	0
	08/02	Oxysterols AND sclerosis múltiple	1	1
	08/02	Oxisteroles AND enfermedades neurodegenerativas	0	0
	08/02	Oxysterols AND neurodegenerative diseases	3	2

Fuente: Elaboración propia.

A medida que se fueron leyendo los artículos se comenzó a crear un esquema sobre las posibles relaciones que hay entre los oxisteroles y la EM. Para ello se escogieron al final estos siete aspectos:

Receptores Nucleares, Neurofilamentos, Proteína Tau, Proteína Beta Amiloide, Caspasas, Lipocalina 2 y Sistema Inmune Neuronal.

Se empleo la base de datos de Pubmed, ya que fue el portal dónde más accesibilidad había de artículos y se buscó en inglés, ya que en castellano no había apenas artículos. Consiguiendo un total de 11 artículos nuevos. En la **Tabla 7** se pueden observar la estrategia de búsqueda en Pubmed:

Tabla 7: Estrategia de búsqueda en Pubmed

FECHA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
21/02	oxysterols AND nuclear AND receptors AND multiple AND sclerosis	9	3
28/02	oxysterols AND neurofilament AND multiple AND sclerosis	3	1
14/03	oxysterols AND Tau AND protein AND multiple AND sclerosis	2	2
21/03	oxysterols AND Amyloid AND Beta AND Protein AND multiple AND sclerosis	1	1
28/03	oxysterols AND caspases AND multiple AND sclerosis	5	2
04/04	oxysterols AND lipocalin 2 AND multiple AND sclerosis	0	0
04/04	oxysterols AND Neuronal AND Immune AND System AND multiple AND sclerosis	2	2

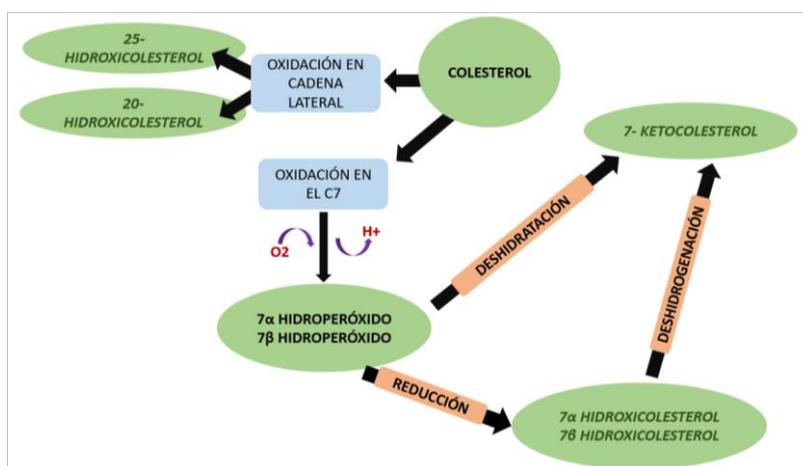
Fuente: Elaboración Propia.

La vía enzimática es una de las principales en el SNC, en ella los oxisteroles se forman esencialmente mediante reacciones catalizadas por enzimas, generalmente mediante la introducción de grupos hidroxilo en la molécula del colesterol. Aunque también existen grupos polares que se anexan al colesterol, formando oxisteroles, como pueden ser los grupos ceto, epoxi, hidroperoxi o restos carbonilo (24,25).

Las principales enzimas precursoras de este proceso son las que forman parte de la superfamilia del Citocromo P450 (CYP). Las oxidaciones posteriores pueden darse por la acción de estas enzimas CYP o también por la enzima hidroxisteroide deshidrogenasa (HDS). Otra enzima importante es este proceso es la colesterol-25-hidroxilasa, que, aunque no forma parte de las CYP, es miembro de una familia de enzimas que usan cofactores de hierro para catalizar la hidroxilación (26).

En la **Ilustración 6** se muestra un ejemplo de catabolismo del colesterol a oxisteroles (26):

Ilustración 6: Principales rutas de oxidación del colesterol a oxisteroles.



Fuente: Elaboración propia.

2.2.2 Localización de los oxisteroles

Los oxisteroles se pueden encontrar en el SN, en el tejido adiposo, el hígado, las gónadas y tiene una presencia importante en los ateromas. Los ateromas son una masa compuesta, entre otras sustancias, por grasa y colesterol. Están localizados dentro y sobre las arterias. Los oxisteroles también están presentes en la bilis, ya que conforman un paso intermediario del metabolismo de los colesteroles a ácidos biliares (24).

En cuanto a la presencia de los oxisteroles en nuestra dieta, se pueden encontrar en diferentes alimentos y en diferentes cantidades. Los alimentos que contienen colesterol

de forma no procesada no contienen oxisteroles, pero cuando esos mismos alimentos son sometidos a procesos como la fritura, el calentamiento o la irradiación, pueden contener oxisteroles en cantidades que pueden ir desde los 80 ppm a 1.200 ppm. En el *Anexo III* se adjunta una tabla de alimentos y cantidades de oxisteroles que contiene cada uno. Entre los alimentos que contienen oxisteroles podemos encontrar huevo entero en polvo o aceites animales después de ser freídos. Estos alimentos son muy utilizados en la fabricación de aderezos o de la mayonesa, incluso en la repostería (24).

2.2.3 Características químicas, biológicas y efectos de los oxisteroles

En cuanto a los efectos biológicos de los oxisteroles se destacan que son capaces de variar la fluidez de las membranas, son inhibidores de la síntesis celular del colesterol, inducen la apoptosis, son inductores de la agregación de la trombina y alteran la homeostasis del calcio. También poseen efecto mutagénico y procarcinogénico. Entre otras características destaca que son más aterogénicos y más hidrosolubles que el colesterol. Se metabolizan mediante la vía Citocromo P450 y existe una absorción a nivel intestinal parecida a la del colesterol, así como su esterificación. En general son moléculas muy inestables (24).

2.2.4 ¿Cómo ocurren estos efectos biológicos?

En este apartado se va a explicar de una forma más detallada el punto anterior;

En los últimos ensayos *in vitro* (estudios llevados a cabo con células en cultivo, sistemas reconstituidos o homogeneizados celulares) se ha podido entender cómo funcionan los oxisteroles dentro del organismo, muchos de los resultados obtenidos pueden extrapolarse a situaciones *in vivo* (24).

Algunos oxisteroles se llegan a comportar como inhibidores de la síntesis celular del propio colesterol, esto tiene una gran relevancia, porque impide a la célula sintetizar su propio colesterol. El colesterol se sintetiza gracias a una enzima denominada hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA), los oxisteroles inhiben esta enzima, dificultando la síntesis. El resultado de esta variación conlleva alteraciones a nivel de las membranas plasmáticas e intracelular. Esto conlleva que se vea afectada su fluidez, sus funciones, incluso pueden dar como resultado la muerte celular (24).

Además de actuar inhibiendo la enzima HMG-CoA, los oxisteroles son capaces de regular su síntesis actuando sobre un receptor nuclear de esteroides denominado LXR. Esos receptores participan en la síntesis del colesterol a ácidos biliares. Los relacionados

con los oxisteroles serían los receptores LXRa, expresado altamente en el hígado y en otros tejidos donde se metabolizan los lípidos, y el LXRb, que se encuentra en diferentes tejidos, pero tiene una distribución inespecífica. Estos receptores actúan como sensores de colesterol e intervienen en la síntesis de oxisteroles (24). Se ha observado que en células del hígado donde los oxisteroles juegan un papel importante junto a los receptores LXR, cuando se sobre expresan, inhiben los procesos de síntesis y de transporte. Es decir, regulan los receptores, pero son capaces de inhibirlos. Los oxisteroles son moléculas versátiles, y en un mismo lugar son capaces de actuar de diversas formas, dependiendo de las condiciones en las que se hallan (24).

Se ha demostrado que los oxisteroles inhiben la síntesis del ADN, deteniendo el ciclo celular, ya que interfieren en la división y proliferación de células en cultivo. También alteran la homeostasis del calcio, inhibiendo la actividad de la bomba de calcio (24). Esto es de gran importancia, ya que el calcio interviene en las células del organismo en funciones como la contracción muscular, diferentes vías metabólicas, la excitabilidad y la proliferación celular (27). A nivel del SNC, el calcio es un elemento importante en el proceso de muerte y recuperación neuronal después de la exposición a un agente nocivo. Además, el calcio está implicado en el proceso de señalización (28).

Prosiguiendo con las características biológicas de los oxisteroles, también se ha estudiado el hecho de que los oxisteroles inducen la agregación de la trombina. La trombina es una enzima que se encuentra en el plasma sanguíneo y contribuye a que el fibrógeno se convierta en fibrina para formar coágulos (24).

En un ensayo clínico llevado a cabo con animales, se observó que administrando la misma cantidad de ingesta de oxisteroles, que el consumo estimado de oxisteroles en poblaciones estadounidense, se produjo un aumento en la formación de ateromas (24).

El efecto más atribuido a los oxisteroles, es favorecer la aterogénesis. Los oxisteroles inducen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando los oxisteroles aumentan la oxidación de las LDL, producen que este aumento de LDL oxidadas se acumulen en el endotelio de los vasos sanguíneos. Este proceso lleva a cabo la formación de uno de los componentes más importantes del ateroma. Esto evidencia que los oxisteroles tengan una relación importante en los problemas vasculares (24).

Los oxisteroles tienen una función en la conversión de procesos de diferenciación celular, como por ejemplo en la formación de las células de Leydig en las gónadas

masculinas, las células del tejido óseo o en los adipocitos cuando producen glucocorticoides (24).

2.2.5 Toxicidad de los oxisteroles

Con las diversas características biológicas y químicas que se han descrito con anterioridad, se deduce que los oxisteroles son considerados productos tóxicos para el organismo. Además, tienen una gran relevancia en los trastornos fisiopatológicos, ya que son capaces de alterar vías metabólicas, inhibir o modificar algunas proteínas y aumentar la concentración de especies reactivas del oxígeno. Esto último, conlleva un desbalance del equilibrio antioxidante-prooxidante en la propia célula, provocando estrés oxidativo (24).

En el terreno de la alimentación deben ser considerados productos indeseables, y se está trabajando para que los oxisteroles sean un producto declarado, como ocurre con los ácidos grasos saturados (24). Se ha estudiado que el 20% de los oxisteroles hallados en la placa de ateroma provienen de la dieta (24, 26).

2.2.6 Colesterol, oxisteroles y enfermedades neurodegenerativas

Realizando un enfoque en la molécula del colesterol, se ha evidenciado que está implicada en varios trastornos neurológicos. En el artículo de T.M. Leiner, y colaboradores, titulado: *“Oxysterol Derivatives of Cholesterol in Neurodegenerative Disorders”* se asocia el colesterol con la enfermedad de Alzheimer, la EM y las paraplejas espásticas. Se ha estudiado que los oxisteroles pueden reflejar el recambio del colesterol ubicado en el SNC, es por ello, que existe un gran interés en entender el funcionamiento tanto del colesterol como de los oxisteroles en las enfermedades neurodegenerativas (29).

El colesterol es un componente estructural importante de la mielina. La dishomeostasis del colesterol está surgiendo como un factor importante en la fisiopatología de la EM y en la progresión de la enfermedad (30).

2.2.7 Oxisteroles y SNC

El gen CYP7B1 codifica la enzima 7 α -hidroxilasa. Esta enzima está implicada en la degradación del colesterol en ácidos biliares primarios, ya que es la primera reacción catabólica en la cadena que sintetiza los ácidos biliares hepáticos (31). En el estudio de *“Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized*

controlled trial'' se demostró que la deficiencia de CYP7B1 conduce a la acumulación de oxisteroles neurotóxicos (32).

El proceso metabólico de la conversión del colesterol en oxisteroles que se da en el SNC, favorece la modulación de la neuroinflamación y aumenta la formación de placas seniles. Estas placas son agregados proteicos que perjudican la interacción de las neuronas, y son capaces de promover la muerte neuronal. Algunos oxisteroles, como el 27-hidroxicolesterol (27HC), son responsables de destruir neuronas que contienen dopamina, además de facilitar la formación de agregados de la proteína α -sinucleína (30).

2.2.8 Oxisteroles y EM

Según el artículo de *''Oxysterols and apolipoproteins in multiple sclerosis: a 5 year follow-up study''* se concluye que los niveles altos de colesterol total, y también de colesterol LDL, están asociados a una mayor discapacidad de la EM. Las moléculas de colesterol forman parte de la estructura de la mielina, además de favorecer a un correcto funcionamiento de las células neuronales, vasculares e inmunitarias del SNC (33).

Por la estructura del colesterol, y las lipoproteínas, no son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Es por ello, por lo que el cerebro depende de la síntesis *novo* del colesterol. El colesterol de nuestro organismo proviene tanto de los alimentos que ingerimos como del propio colesterol que se sintetiza en el organismo, es decir, colesterol endógeno. El colesterol endógeno se forma a partir de la síntesis de *novo*, donde por la acción de la Acetil-Coenzima A, se genera una biosíntesis que tiene lugar especialmente en el hígado, y en menor medida en el intestino (33,34).

Los óxidos del colesterol, los oxisteroles, sí son capaces de atravesar la BHE. Actúan como mediadores de señalización entre la parte periférica del organismo y el SNC. Con ello consiguen el mantenimiento de la homeóstasis de la molécula de colesterol en el cerebro (33).

En este mismo estudio se afirma que los oxisteroles están relacionados con el LXR, y participan en la regulación de la biosíntesis, la salida celular y la eliminación del colesterol. Se han descrito 5 tipos de oxisteroles (33):

Oxisteroles de cadena lateral:

- 24-hidroxicolesterol (24HC)
- 25-hidroxicolesterol (25HC)
- 27-hidroxicolesterol (27HC)

Oxisteroles de anillo B:

- 7 α -hidroxicolesterol (7 α HC)
- 7-cetocolesterol (7KC)

El 24HC se producen exclusivamente en el cerebro. Es el principal regulador de la síntesis del colesterol. Es por ello, por lo que las vías del 24HC son el principal mecanismo que nuestro organismo emplea para eliminar el colesterol en el cerebro (33).

El 25HC se produce en las células del sistema inmunológico. Se producen en los monocitos, en los macrófagos y en las células dendríticas. Esto explica que los oxisteroles puedan ayudar a anticipar los procesos víricos, ya que favorecen a la interrupción de la replicación viral. Además, el 25HC media la señalización inflamatoria (33).

El 27HC es el oxisterol de mayor preponderancia en la circulación. Es producido por el CYP27A1. Este citocromo juega un papel importante en la biosíntesis de los ácidos biliares y es un gen que codifica el citocromo P450 oxidasa. El CYP27A1 se conoce como esterol 27-hidroxilasa (33, 35).

El 7 α HC es considerado como uno de los marcadores de la síntesis de ácidos biliares y la excreción del colesterol. Se ha estudiado porque es el producto de paso limitante de velocidad en la ruta de los ácidos biliares de eliminación del colesterol (31, 33).

El 7KC está asociado al estrés oxidativo. Este oxisterol puede producir apoptosis, inflamación de las células endoteliales y daño neuronal en el cerebro (33).

2.2.8.1 Receptores Nucleares

Los receptores nucleares son un tipo de proteínas, ubicadas en el interior de las células del organismo. Su función como factores de transcripción se basa en regular la expresión de los genes que son necesarios para la diferenciación celular, desarrollo y metabolismo. Existen receptores nucleares que son factores de transcripción para hormonas tiroideas y esteroides, además de otras moléculas (36).

Relación con los oxisteroles:

Se ha estudiado que los receptores nucleares juegan un papel importante en el proceso de la expresión genética del metabolismo de los lípidos.

La mayor parte del colesterol cerebral se encuentra en la mielina compactada. La molécula de colesterol es incapaz de atravesar la BHE, impidiendo que se pueda recaptar el colesterol periférico. Pero los oxisteroles sí pueden atravesar la BHE y facilitan la

eliminación del colesterol del cerebro. Estas moléculas además de componer uno de los procedimientos de transporte de colesterol, son reguladores endógenos de la expresión genética en el metabolismo de los lípidos. Su forma de actuar es ligándose a los receptores nucleares (29).

Relación con la EM:

Se ha estudiado una clase de receptores nucleares conocidos como PPAR (Peroxisomal Proliferator Activated Receptors, en castellano se describen como Receptores Activados por Proliferadores Peroxisómicos) (36).

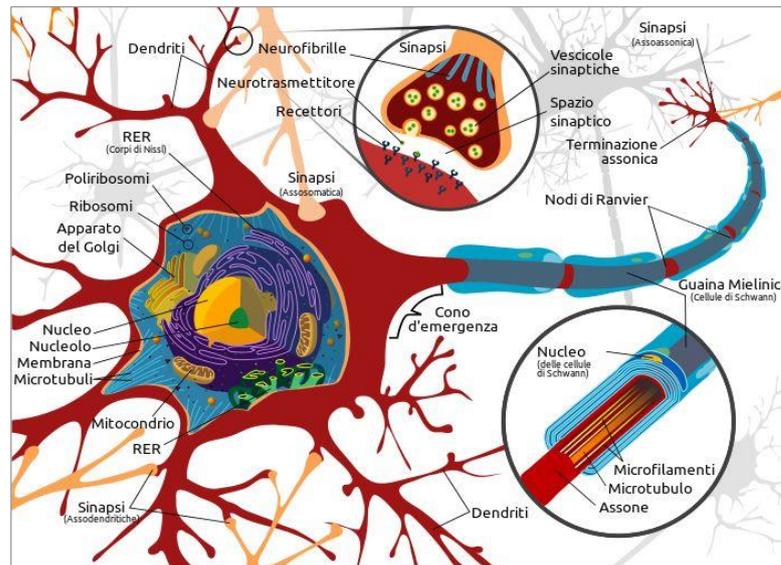
Las neuroglías, o células gliales, se componen de microglía y astrocitos. Se ha estudiado que la activación de PPAR en estas células, las mediadas por IL-4, es capaz de actuar como protector de los oligodendrocitos contra el daño inflamatorio producido en la EM (36).

2.2.8.2 Neurofilamentos

Los neurofilamentos (NfL) son cadenas de proteínas que se encuentran en las neuronas, concretamente en los axones. Los axones son la parte posterior de las neuronas, y tienen la función de comunicar una neurona con otra, es donde circulan los impulsos nerviosos (37,38). Estos NfL, están dentro del citoplasma de las neuronas y tienen la función de mantener la estructura neuronal y ejercer un papel en el transporte axónico (38).

En la **Ilustración 7** se muestra los diferentes componentes de una neurona y donde se hallan los neurofilamentos (37):

Ilustración 7: Componentes de una neurona y visualización en el círculo inferior derecho de la localización de los neurofilamentos o microfilamentos.



Fuente: (37)

Relación con los oxisteroles y la EM:

El estudio publicado por la revista científica *Neurology*, estudia la conexión de los neurofilamentos y la EM. Cuando las neuronas son dañadas, como ocurre en la enfermedad de la EM, aumenta el número de neurofilamentos en el torrente sanguíneo. Se concluye que existe una relación entre esta proteína y un mayor daño neuronal (37,39).

En la actualidad se ha usado el conteo de los neurofilamentos como biomarcador de la EM, pero solo se habían medido los niveles en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR). Pero con este estudio se ha dado evidencia científica de que se pueden hacer el recuento en los neurofilamentos en la sangre, es decir, haciendo una analítica de sangre. Procedimiento mucho menos invasivo y costoso que una muestra de LCR. El estudio se ha realizado en Suecia, analizando los niveles de neurofilamentos en sangre y se ha descubierto que las personas con EM tenían niveles más altos en sangre de esta proteína en comparación con el grupo de personas sin EM. Concluyendo que el grupo con un aumento de neurofilamentos en sangre tenía entre un 40% y un 65% más de posibilidades de un empeoramiento de la enfermedad (39).

Otro estudio concluyó que los oxisteroles están asociados con la lesión neuroaxonal, que se ha medido por la cantidad de neurofilamentos en suero de los pacientes con EM. Se ha estudiado que los niveles más altos de 7KC y 7βHC se asocian

con mayores niveles de neurofilamentos. Aunque los oxisteroles 24HC, 25HC, 27HC y 7 α HC no se pudieron asociar con los niveles de neurofilamentos (39).

En este mismo estudio se concluyen que el 7KC y 7 β HC son los principales responsables de la apoptosis y la toxicidad celular. Aunque el 24HC crea una actividad protectora previniendo la muerte celular creada por la toxicidad del 7KC. Por ello, los niveles de 7KC y 7 β HC en plasma son biomarcadores que pueden reflejar la oxidación del colesterol durante la lesión neuroaxonal (39).

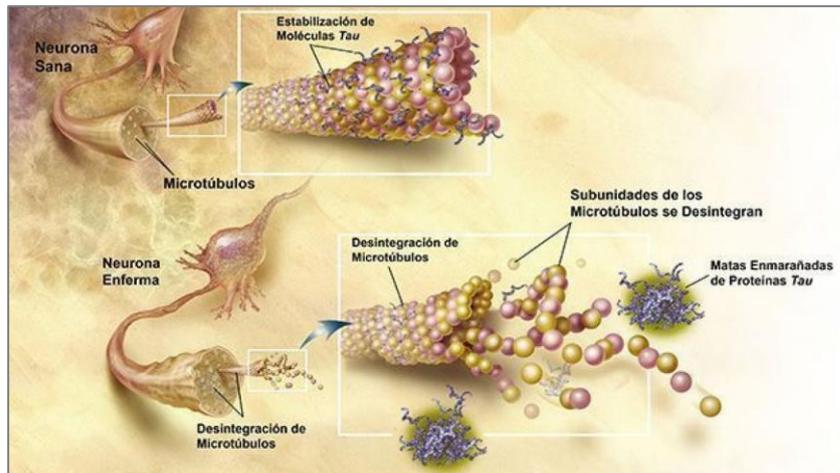
Los niveles de neurofilamentos en suero pueden identificar a pacientes con EM de los pacientes sin EM. Por tanto, los neurofilamentos son un predictor de atrofia cerebral y empeoramiento de la enfermedad en la Escala de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (39).

Los cambios de 7KC y 7 β HC se asociaron con cambios de apolipoproteína E (ApoE). La ApoE es la apolipoproteína predominante en el SNC y es la encargada del transporte del colesterol. La ApoE y los neurofilamentos se liberan de forma simultánea desde el SNC cuando existe una lesión neuroaxonal. Se observó que los ratones con deficiencia de ApoE tienen un mayor estrés oxidativo, inflamación y lesión neuroaxonal, después de una lesión en la médula espinal. Las asociaciones de ApoE con los oxisteroles 7KC y 7 β HC podrían ser un mecanismo protector para compensar el estrés oxidativo, pudiendo mitigar la lesión neuroaxonal (39).

2.2.8.3 Proteína Tau

La proteína Tau es un biomarcador de neurodegeneración muy empleado. La función de esta proteína es estabilizar los microtúbulos del huso promoviendo la formación de tubulina. La fosforilación anormal de Tau neuronal provoca desestabilización y altos niveles de Tau fosforilada y Tau en el LCR. (40). En la **Ilustración 8** se observa la compactación de la proteína Tau en una neurona sana y en una neurona no sana (41):

Ilustración 8: Moléculas de proteína Tau, estabilizadas y compactas en una neurona sana, comparada con la desintegración de los microtúbulos y de la proteína Tau.



Fuente: (41)

Relación con los oxisteroles:

Cada vez hay más pruebas de que la presencia de 24HC en el LCR puede utilizarse como biomarcador de neurodegeneración, especialmente en las primeras etapas (40).

Se ha estudiado que los niveles de 24HC neuronal se mantuvo sin cambios en los ratones con supresión de proteína Tau o en los ratones que sobre-expresaban dicha proteína. Por el contrario, en ratones que sobre-expresaban el Citocromo P46, los niveles de proteína Tau no cambiaron y los niveles de 24HC aumentaron. En este estudio se concluyó que el flujo estrechamente correlacionado de 24HC y proteína Tau desde las neuronas al LCR puede ser secundario a la neurodegeneración y no a una interacción directa entre los dos factores. Se cree que esta alta correlación refleja la rápida neurodegeneración de subtipos neuronales específicos con liberación simultánea de 24HC y Tau en el LCR (40).

Relación con la EM:

La neuropatología de Tau no se da de forma aislada. Se asocia con el depósito de al menos otra proteína amiloidógena, como la α -sinucleína o la huntingtina en la mayoría de las tauopatías. Es por ello, por lo que se ha comenzado a entender que esta proteína puede tener importantes funciones patológicas en trastornos con múltiples patologías (42). En este ensayo se estudiaron a diferentes pacientes con EM, mayores de 18 años y

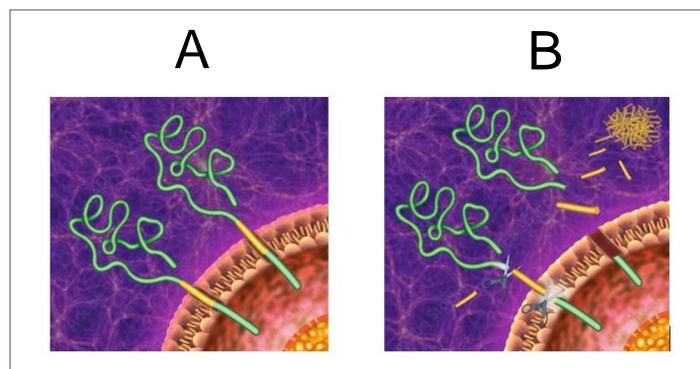
menores de 55 años. De los cuales 74 pacientes tenían un diagnóstico de EM Recurrente-Remitente, 11 pacientes con EM Secundaria-Progresiva y 88 controles (42).

Se midieron la proteína Tau total y el BDNF (Factor Neurotrófico derivado del Cerebro) mediante la prueba de Western Blot. Los resultados del estudio reflejan que existe un aumento de proteína Tau y una disminución de BDNF en los pacientes con EM, en comparación con los controles. La proteína Tau total tiene un pico en la EM Remitente-Recurrente, en el segundo decil de la puntuación de gravedad de la EM y en la escala de estado de discapacidad, no difiere de los controles en los pacientes con EM Secundaria-Progresiva y en los casos más graves de EM. El estudio concluye que el BDNF es un buen biomarcador para el diagnóstico de la EM, pero no para la gravedad o la progresión, mientras que la proteína Tau parece tener un papel más activo en la progresión de la EM (42).

2.2.8.4 Proteína Beta Amiloide

La Proteína Precursora Amiloidea (PPA) sintetiza el péptido beta amiloide. Este péptido se ha ligado en las investigaciones a la enfermedad de Alzheimer ya que se encuentra en las placas cerebrales de los pacientes con esta patología (43, 44). En la **Ilustración 9** se observa como en una neurona sana está situado ese péptido, en comparación con la ruptura que sufre en una neurona de un paciente con la enfermedad de Alzheimer (43):

Ilustración 9: En la imagen A se observa la estructura y posición de APP en una neurona sana, en la imagen B se observa la ruptura de APP en una neurona dañada por el Alzheimer.



Fuente: (43)

Relación con los oxisteroles:

En este artículo se da evidencia clínica que respalda el papel de 7KC en la integridad axonal y la participación del metabolismo del colesterol en la producción de la proteína beta amiloide 42 (A β 42) (43).

El metabolismo anormal del colesterol altera las membranas de las células nerviosas y promueve la producción de amiloide. El oxisterol en el LCR está asociado con biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en el deterioro cognitivo leve y la demencia. El recambio de colesterol es importante para el mantenimiento de la microarquitectura axial y de materia blanca (43).

Los niveles más altos de 7KC se asociaron con niveles más bajos de A β 42. Los niveles más altos de 7KC se asociaron con una anisotropía segmentaria más baja y una difusión media axial y radial más alta (43).

Relación con la EM:

La neurodegeneración de la EM se refleja en la atrofia que se ocasiona en la materia gris del cerebro. La atrofia global de la materia gris se desarrolla a un ritmo más rápido en pacientes con EM, que en personas sin EM. Esta atrofia no se lleva a cabo de forma uniforme y existen regiones que son más susceptibles. Se ha estudiado que esto se debe a la existencia de patrones anatómicos, y que la atrofia no se da de forma aleatoria. En la actualidad aún se desconoce los mecanismos biológicos subyacentes de la EM, es por ello, por lo que las últimas investigaciones van centradas a encontrar diferentes biomarcadores predictivos, ya que esto supone un área crucial en la investigación de esta patología (44, 45).

Las alteraciones que ocurren a nivel macro, incluso micro, en la materia gris y la materia blanca del cerebro se pueden visualizar en las primeras etapas de la EM, incluso aunque exista ausencia de lesiones focales (44, 45).

Los últimos estudios se han enfocado en aportar evidencia científica que premie la proteína β -amiloide como biomarcador de la neurodegeneración que se da en pacientes con EM. La molécula APP se ha encontrado en las placas de la EM, las lesiones desmielinizantes activas poseen mayor inmunorreactividad de la APP, que las lesiones desmielinizantes crónicas. Esto concluye que hay una modificación del metabolismo de la molécula APP en las distintas fases de la EM (44, 45).

Se ha estudiado que los niveles más bajos de proteína β -amiloide obtenidos del LCR son predictivos de una progresión más grave de la patología (44).

Este estudio evidencia que existe un papel predictivo de los niveles de proteína β -amiloide en la EM. Particularmente en relación con las lesiones que ocurren en el cerebro en las etapas tempranas. Este estudio sustenta la posibilidad de que se pueda realizar un pronóstico temprano de la EM, midiendo los niveles de esta proteína (44).

Para afirmar este hallazgo se llevó a cabo un estudio con 40 pacientes con EM Remitente-Recurrente. Se tomaron muestras del LCR para cuantificar los niveles de proteína β -amiloide. El objetivo fue determinar la conexión de los niveles proteicos con la atrofia temprana de la materia gris del cerebro en pacientes con EM. Además de las muestras de LCR, se llevó a cabo un examen neurológico y una RMN al inicio del estudio. La punción lumbar se realizó en la fase aguda, ya sea en las recaídas o en la presencia de lesiones nuevas, y también antes de iniciar cualquier tratamiento. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, con niveles de proteína β -amiloide por debajo de 813pg/ml y otro con niveles de proteína β -amiloide por encima de ese rango (44).

Los resultados de este estudio fueron que el primer grupo mostró una mayor puntuación en la Escala del Estado de Incapacidad Expandida (EDSS) y poseían una fracción de materia gris significativamente menor en comparación con el segundo grupo (44).

Se concluye el estudio asociando los niveles de proteína β -amiloide del LCR con la neurodegeneración, la inflamación y a una mayor susceptibilidad a la desmielinización. Existe una relación entre los niveles de proteína β -amiloide en el LCR y la pérdida temprana de volumen cerebeloso en pacientes con mayor discapacidad producida por la EM. Estos hallazgos sugieren que el cerebelo puede ser un lugar particularmente susceptible a la inflamación, la neurodegeneración y podría confirmar el papel pronóstico que ejerce la proteína β -amiloide en la EM (44).

Además, se establece la proteína β -amiloide como mediador proinflamatorio ya que posee capacidad para inducir la inflamación. También puede estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias de los astrocitos (44).

Otro estudio que se realizó con un seguimiento de 60 pacientes de EM, durante tres a cinco años, concluye que los niveles bajos de proteína β -amiloide en LCR pueden representar un biomarcador predictivo de la progresión de la enfermedad en la EM (45).

2.2.8.5 Caspasas y Lipocalina2

Relación con los oxisteroles:

Aunque el estudio se desarrolla en el contexto de la enfermedad de Alzheimer habla sobre el papel de los oxisteroles respecto a estas dos moléculas. Por un lado, las caspasas, que son un tipo de enzimas que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis, y que tienen un papel fundamental en participar en las cascadas de procesos catabólicos de la muerte celular programada o apoptosis. Y por otro lado la Lipocalina2 (Lcn2), proteína que codifica el gen LCN2 y que interviene en la inmunidad innata (46).

En este estudio se concluyó que los astrocitos que fueron tratados con oxisteroles liberaban Lcn2, además de citoquinas y quimiocinas. Además, la Lcn2 liberada por estos astrocitos afectan a la salud neuronal y a las sinapsis que se dan en el SNC (46).

Los oxisteroles inducen un cambio morfológico en los astrocitos primarios, en los ensayos en ratones. También se ha observado una reducción importante en la proteína 95 de densidad postsináptica (PSD95) junto a un aumento de proteína Caspasa 3. El estudio concluye que los oxisteroles ubicados en el SNC de pacientes con Alzheimer modifican los astrocitos, haciendo que exista un aumento en la liberación de diversos mediadores, comprometiendo la salud neuronal y la sinapsis. Se ha demostrado que Lcn2 ejerce un papel clave en la mediación del efecto sinaptotóxico de los astrocitos tratados con oxisteroles. Este cambio afecta a la morfología de las neuronas y disminuye significativamente la densidad de las espinas de las dendritas (46).

Relación con la EM:

Aparte de la apoptosis, existe otro tipo de muerte celular, denominada piroptosis. Los últimos avances identifican la proteína formadora de poros gasdermina D (GSDMD) como el principal desencadenante de este tipo de muerte celular. La piroptosis es una muerte celular programada y proinflamatoria. La molécula de Caspasa 1 participa en el proceso junto a la GSDMD. Este estudio arroja una nueva evidencia científica sobre que la acción ejecutada por la GSDMD es un mecanismo primario de desmielinización inflamatoria en el SNC en el progreso de la EM. Se comprobó que inhibiendo de forma

farmacológicamente la acción de la Caspasa 1 se consiguió evitar la piroptosis en modelos experimentales de EM, consiguiendo reducir la desmielinización y la neurodegeneración (47).

El estudio concluye que se ha evidenciado que existen pruebas de la activación del inflamasoma y la piroptosis en la microglía durante el proceso de desmielinización inflamatoria. Además, adjuntan ilustraciones de pruebas morfológicas y moleculares de piroptosis en zonas del SNC durante el transcurso de EM, ocasionadas por la inmunorreactividad de la Caspasa 1 y la acumulación de GSDMD en zonas de la membrana plasmática, proyectando este proceso en la formación de un curioso anillo de fuego (47).

También se comenta los beneficios de inhibir la Caspasa 1, mediante el empleo de Belnacasen (VX-765), ya que se lograría bloquear la señalización del inflamasoma, reducir la neurotoxicidad que se asocia a las citocinas y prevenir la piroptosis. Esto conllevaría a la preservación del tejido afectado y a la mejora del resultado de la EM (47).

2.2.8.6 Sistema Inmune Neuronal

Relación con los oxisteroles:

La Interleuquina 1 β (IL-1 β) es una citoquina proinflamatoria esencial para la defensa celular, la reparación de tejidos y la neuroinflamación, un mecanismo que se ha visto asociado a varias enfermedades neuroinflamatorias. Recordemos que el 25HC posee una importante actividad antiviral posiblemente correlacionada con su capacidad para alterar las estructuras de la membrana del huésped. Además, está implicado en la modulación de la expresión del gen IL1B, siendo capaz de suprimir la inflamación impulsada por la IL-1 β probablemente mediante el bloqueo de la activación de las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP). Este artículo ha demostrado que el 25HC es capaz de reducir la inflamación y la muerte celular causadas por la infección del Virus del Zika, y también de disminuir la carga intracelular del virus en la línea celular glial U-87 MG. Con este hallazgo se ha concluido que 25HC podría ser un potencial agente antiviral Zika, por su actividad antiviral (48).

Relación con la EM:

Este estudio tiene como objetivo crear una correcta contextualización sobre el sistema inmune y la EM. Se comenta que durante el periodo de latencia de la EM se

activan las células T (Th1). Esto surge por la interacción de un antígeno externo, como puede ser el Virus Epstein Barr, Virus Herpes tipo 6, Varicela o Sarampión. La entrada de las células Th1 al SNC se lleva a cabo gracias a la liberación de metaloproteasas. Estas moléculas están involucradas en la ruptura de la matriz extracelular en la BHE. Los linfocitos de la TH1 liberan citoquinas que aumenta la inflamación (36).

Cuando esta unión de la Th1 y el antígeno ocurre, se observa que en la EM hay una respuesta inflamatoria que ocasiona daño en las vainas de mielina que recubren los oligodendrocitos tanto del cerebro como de la médula espinal. Esto puede conducir a la gliosis neuronal (36).

Las citocinas son producidas por la acción de la Th1 y juegan un papel importante en la pérdida de oligodendrocitos, este suceso se ha asociado a la pérdida de la función axonal en la EM, dando como resultado el debilitamiento neurológico de los afectados por esta patología (36).

Las citocinas que ocasionan esta inflamación son capaces de traducir sus señales intracelulares por medio de especies reactivas de oxígeno, empleándolos como segundos mensajeros. Ya se había estudiado que los radicales libres median la desmielinización y el daño axonal en la EM (36).

El estudio concluye poniendo énfasis en la doble acción del Interferón Gamma (IFN- γ), ya que son capaces de modular la actividad de la cinasa ubicada en el retículo endoplásmico. Los IFN- γ , son capaces de inducir estrés en los oligodendrocitos, pero también pueden actuar en un rol protector de la EM, o por el lado contrario, como un tóxico en la EM (36).

3 CONCLUSIONES

Para finalizar esta revisión bibliográfica se establecerán las siguientes conclusiones en relación con los objetivos establecidos en un inicio:

Se ha conseguido crear un marco teórico que explique en que consiste la EM. Una patología que sigue en el punto de mira en las investigaciones actuales, ya que es una de las enfermedades desmielinizantes con más incidencia. En España hay un total de 55.000 afectados por EM. No es fácil vivir con una enfermedad que se desconoce su causa etiológica, aunque existan diversos factores de riesgo como son tener entre 20 y 30 años, ser mujer, niveles bajos de Vitamina D o residir en zonas alejadas del paso de Ecuador. Tampoco existe un tratamiento farmacológico que consiga revertir el daño neuronal ocasionado por la EM. Los pacientes con EM deben aprender a vivir con episodios de brotes y episodios remitentes, además de crear herramientas propias para aprender a gestionar los retos de padecer esta enfermedad. El más importante, los inconvenientes en las actividades de la vida diaria, que deben sobrellevar por la discapacidad que se va desarrollando con el transcurso de la EM.

También se ha conseguido establecer los mecanismos más importantes que caracterizan a los oxisteroles. Partiendo por entender primero que papel importante juega el colesterol. Las últimas investigaciones se han desarrollado alrededor de la relación entre el colesterol y las enfermedades neurodegenerativas.

Una vez asentadas las bases más importantes sobre el colesterol, se ha explicado que dos vías existen de oxidación, para convertir las moléculas de colesterol en oxisteroles. La vía no enzimática y la vía enzimática. Esta última es la vía principal de oxidación en el SNC y se lleva a cabo, en su gran mayoría, por la acción de cascadas reactivas con la presencia de las enzimas CYP.

Se han introducido los cinco oxisteroles más estudiados, de los 35 que hoy en día se conocen. Se ha evidenciado la gran importancia que tienen estas moléculas por sus diversos efectos biológicos y químicos. Además de poder entender que estas moléculas no solo forman parte de nuestro organismo sino también de nuestra dieta, el 20% de los oxisteroles hallados en los ateromas vienen directamente de los alimentos que ingerimos.

Deben ser estudiados como sustancias tóxicas por su gran inestabilidad, su efecto mutagénico y procarcinogénico. Los oxisteroles intervienen en muchas de las reacciones fisiológicas, como puede ser por su papel como inhibidores de la síntesis celular del

colesterol, modificadores de la fluidez de las membranas, inductores de la agregación de la trombina e inductores de la apoptosis. Se ha estudiado también que pueden alterar la homeostasis del calcio, así como inhibir la síntesis de ADN. Y una de las alteraciones más investigadas es su papel en las enfermedades vasculares ya que son capaces de oxidar las LDL haciendo que se acumulen mucho más en los vasos sanguíneos e induciendo a una mayor concentración en los ateromas.

Por último y más importante, esta revisión bibliográfica ha establecido seis posibles relaciones de los oxisteroles y la EM. Se ha evidenciado que los oxisteroles son capaces de provocar un desbalance del equilibrio antioxidante-prooxidante. Esto conlleva directamente al estrés oxidativo. Esto está relacionado con la EM ya que, en las etapas agudas de esta enfermedad, hay una mayor inflamación de la mielina, y esto provoca una reacción directa de un aumento de estrés oxidativo. Cuando esto ocurre, el organismo se ve expuesto a una mayor concentración de especies reactivas de oxígeno, lo mismo que ocurre con la presencia de los oxisteroles. Especialmente con el 7KC que es producto del estrés oxidativo y es capaz de producir inflamación y daño neuronal.

La EM es una enfermedad inflamatoria del SNC, y el oxisterol 25HC media la señalización inflamatoria. Además, se produce en las células del sistema inmunológico, y la EM es una patología autoinmunitaria.

Otra relación es que hay estudios que avalan que existe una mayor concentración del oxisterol 7KC en pacientes con EM Progresiva en comparación con la EM Remitente-Recurrente.

Los oxisteroles regulan la expresión genética en el metabolismo de los lípidos uniéndose a receptores nucleares. Dichos receptores actúan como protectores de los oligodendrocitos contra el daño inflamatorio producido por la EM.

Los neurofilamentos son conocidos como biomarcadores para la EM, ya que se halló evidencia de que un aumento de neurofilamentos suponía entre un 40-60% de posibilidades de empeoramiento de la enfermedad. Los oxisteroles 7KC y 7 β HC se asocian con mayores niveles de neurofilamentos, estos oxisteroles son los principales responsables de la apoptosis y la toxicidad celular. Además de suponer un biomarcador que refleja la lesión neuroaxonal. Dicha lesión muy caracterizada en la EM.

Existe también una relación entre el oxisterol 24HC y la proteína Tau, ya que existe una liberación simultánea de ambas moléculas. Dicha proteína es muy estudiada por ser un biomarcador de la neurodegeneración, mecanismo muy común en la EM.

Se concluyó también que niveles más altos del oxisterol 7KC se asocia a niveles más bajos de proteína β -amiloide. Y estos niveles bajos de proteína se están estudiando como futuros biomarcadores predictivos de la progresión de la enfermedad en la EM, por su directa relación.

Cuando los astrocitos son tratados con oxisteroles, estos liberaron Lcn2, citoquinas y quimiocinas. Esto conlleva directamente a un aumento de caspasas. Se ha evidenciado que si se inhibe la caspasa conllevaría una preservación del tejido afectado en la EM y una mejora en la patología.

Y por último esta revisión bibliográfica ha evidenciado la relación que existe en el aspecto del sistema inmune neuronal, ya que el oxisterol 25HC posee una importante actividad antiviral y uno de los factores de riesgos más asociados a la EM son las infecciones víricas, el más estudiado el virus de Epstein Barr. Se ha estudiado que exista una etiología vírica como posible causa de la EM.

Para finalizar, me gustaría recalcar la importancia de continuar con las investigaciones de los oxisteroles, porque cada día existe más evidencia científica de que están ligados con las enfermedades neurodegenerativas, aún más las asociadas a estrés oxidativo, como es la EM. Todavía queda un largo camino para poder comprender mejor los diferentes mecanismos de la oxidación del colesterol, así como entender los mecanismos de la EM, pero se ha reflejado que existen varias relaciones entre esta patología y el papel de los oxisteroles en el SNC.

La enfermería es una de las ciencias sanitarias con más poder de comprender al paciente de forma holística, y es por ello que tenemos un gran papel en la investigación. Por un lado, ayudar a comprender al paciente lo que le está ocurriendo, así como ofrecerle herramientas de afrontamiento para sobrellevar el aumento de la discapacidad, y por otro lado nuestro papel dentro de la investigación científica. Donde nos queda un largo camino, pero poseemos todos los conocimientos para poder aprender y desarrollarnos en este ámbito.

4 REFERENCIAS

- (1) Neurología de la Torre. Que es y cómo se estructura el Sistema Nervioso. 2020. Disponible en: <https://www.neurocirugiaequipodelatorre.es/que-es-y-como-se-estructura-el-sistema-nervioso>
- (2) Sistema Nervioso Central - Concepto, funciones y estructura [Internet]. Concepto. Disponible en: <https://concepto.de/sistema-nervioso-central/#:~:text=El%20sistema%20nervioso%20central%20recibe,el%20respiratorio%20o%20el%20digestivo>
- (3) Pérez-Menéndez A (Sociedad Española de Neurología). 21 de septiembre: Día Mundial de la Enfermedad de Alzheimer. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
- (4) Pérez-Menéndez A (Sociedad Española de Neurología). 11 de abril: Día Mundial del Parkinson. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link238.pdf>
- (5) Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. Atlas de la Esclerosis Múltiple: Mapa mundial de esclerosis múltiple, las conclusiones epidemiológicas más importantes. Osomi; 2020. 37 p. Castellano
- (6) CUN. Esclerosis Múltiple: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. CUN. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/esclerosis-multiple>
- (7) Con la EM ¿Qué es la Esclerosis Múltiple y como se manifiesta? Disponible en: <https://www.conlaem.es/esclerosis-multiple/que-es>
- (8) Pericota I, Montalban X. Esclerosis Múltiple. Med Integr [Internet]. 2001 jun; 38(1); 18-24. Disponible en: [https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63articuloesclerosismultiple13015299#:~:text=La%20esclerosis%20m%C3%B3ltiple%20\(EM\)%20es,desarrollo%20de%20una%20acci%C3%B3n%20autoleiva](https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63articuloesclerosismultiple13015299#:~:text=La%20esclerosis%20m%C3%B3ltiple%20(EM)%20es,desarrollo%20de%20una%20acci%C3%B3n%20autoleiva)
- (9) Evora Soldo S. Esclerosis Múltiple y mielina, una relación rota que busca reconciliación desesperadamente. Elsevier [Internet]. 2018 en. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/esclerosis-multiple-y-mielina,-una-relacion-rota-que-busca-reconciliacion-desesperadamente>

- (10) Esclerosis Múltiple España. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>
- (11) Fundació Esclerosi Múltiple. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? Disponible en: <https://www.fem.es/es/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>
- (12) Con la EM. Tipos de Esclerosis Múltiple. Disponible en: https://www.conlaem.es/esclerosis-multiple/que-es/tipos?gclid=CjwKCAjw_tWRBhAwEiwALxFPoY_g9c4T6TmxmXWTpkVrDa6skxj3hkgQlpbZChM3HPMQcvXEYLI8PBoCS7IQA_vD_BwE
- (13) International Federation MS. Number of people with MS. Atlasofms; 2022. Disponible en: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- (14) Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. Rev Neurol [Internet]. 2019 jul.; 1;69(1):32-38. Castellano. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236909/>
- (15) Pérez-Menéndez A (Sociedad Española de Neurología). 18 de diciembre: Día Nacional de la Esclerosis Múltiple. 2019. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link204.pdf>
- (16) Martín I. Crean un 'mapa' de la esclerosis múltiple para mejorar su tratamiento. Redacción Médica; 2022 en. Disponible: [https://www.redaccionmedica.com/secciones/neurologia/crean-un-mapa-de-la-esclerosis-multiple-para-mejorar-su-tratamiento-1201 \)18](https://www.redaccionmedica.com/secciones/neurologia/crean-un-mapa-de-la-esclerosis-multiple-para-mejorar-su-tratamiento-1201)18)
- (17) Esclerosis Múltiple España. Síntomas de la Esclerosis Múltiple. Disponible en: <https://www.fem.es/es/esclerosis-multiple/sintomas-de-la-esclerosis-multiple/>
- (18) Mayo Clinic. Preguntas frecuentes sobre la Esclerosis Múltiple. Mayo Clinic. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>
- (19) Flores R. COFEPRIS autoriza nuevo tratamiento para la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva. El Médico Interactivo; 2022 febr. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/cofepris-autoriza-el-primer-tratamiento-para-la-esclerosis-multiple/>

- (20) Esclerosis Múltiple Española. Tratamientos de la Esclerosis Múltiple. Esclerosis Múltiple Española. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/tratamientos-de-la-esclerosis-multiple/>
- (21) Romero I. El trasplante de células madre cambia el escenario del tratamiento de la Esclerosis Múltiple. ABC Enfermedades; 2018 mzo. Disponible en: https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-trasplante-celulas-madre-cambia-escenario-tratamiento-esclerosis-multiple-201803191205_noticia.html
- (22) Soto Rodríguez I, Rmoa Manuel L.E, Barrientos Salcedo C, Oxisteroles: entre la salud y la enfermedad. UVSERVA; 2018 oct; volumen 6. Disponible en: <https://uvserva.uv.mx/index.php/Uvserva/article/view/2586#:~:text=El%20coles-terol%20es%20un%20esteroide,y%20de%20las%20hormonas%20esteroideas>
- (23) QUIMICA.ES. Colesterol. QUIMICAES. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Colesterol.html>
- (24) Valenzuela A, Sanhueza J, Nieto S. Óxidos del colesterol (oxisteroles): factores que condicionan su formación, efectos biológicos, y su presencia en los alimentos. Rev. Chil. Nutr. [Internet]. 2002 ag.; 29(2). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182002000200006
- (25) William J. Griffiths, Yuqin Wang. Oxysterols as lipid mediators: Their biosynthetic genes, enzymes and metabolites, Prostaglandins & Other Lipid Mediators, Volume 147,2020, 106381, ISSN 1098-8823,https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106381.Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1098882319301327?token=D76CCC180DE8476A87D421FBFD7CBC521448B33FEADF6719EB5994B5838452BF3A14F85CB1C48EF7B29CBCD3A7897778&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220426171903>
- (26) Gil M.D., Bañón S., Laencina J., Garrido M.D. Oxidación del colesterol en carne y derivados: factores que determinan su formación. An. Vet. [Internet]. 2004 dic; 20:21-34. Disponible en: <https://revistas.um.es/analesvet/article/view/17731>

- (27) Díaz-Horta O. El ion calcio: su regulación y función en la célula β pancreática. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2003 sept-dic;14(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532003000300008
- (28) Sánchez JC, López-Zapata DF, Romero-Leguizamón CR. Efectos del calcio en el sistema nervioso central y en los mecanismos para su control y transporte. Rev. Neurol [Internet]. 2010; 51: 624-32. Disponible en: <https://www.neurologia.com/noticia/2565/efectos-del-calcio-en-el-sistema-nervioso-central-y-en-los-mecanismos-para-su-control-y-transporte>
- (29) Jeitner TM, Voloshyna I, Reiss AB. Oxysterol derivatives of cholesterol in neurodegenerative disorders. Curr Med Chem [Internet]. 2011;18(10):1515-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428891/>
- (30) Mukhopadhyay S, Fellows K, Browne RW, Khare P, Krishnan-Radhakrishnan S, Hagemeyer J. et al. Interdependence of oxysterols with cholesterol profiles in multiple sclerosis. MSJ [Internet]. 2016 jun. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27589058/>
- (31) Roglans N, Novell F, Zambón D, Ros E, Laguna JC, Sánchez RM. Los fibratos modifican la expresión hepática de colesterol 7- α -hidroxilasa, MDR3 y ABCG5 en pacientes con colelitiasis. Clin Invest Arterioscl [Internet]. 2004;16(5):185-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-pdf-S0214916804789883>
- (32) Schols L, Rattay TW, Martus P, Meisner C, Baets J, Fischer I, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. BRAIN [Internet] 2017 ag.; 140: 3112-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126212/>
- (33) Fellows-Maxwell K, Bhattacharya S, Bodziak ML, Jakimovsk D, Hagemeyer J, Browne RW et al. Oxysterols and apolipoproteins in multiple sclerosis: a 5 year follow-up study. J Lipid Res. [Internet]. 2019 jul.; 60(7): 1190–98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602132/>

- (34) López-Tricas JM. Biosíntesis del colesterol. Zaragoza; 2012 febr. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/biosintesis-del-colesterol#:~:text=El%20colesterol%20proviene%20tanto%20de,alrededor%20de%20800mg%20de%20colesterol>
- (35) Rocha G, Sierralta W, Valladares L. Efecto del 27- hidroxicolesterol en la acción antiplaquetaria de estradiol en mujeres postmenopáusicas. Rev. méd. Chile [Internet]. 2016 nov.; 144(11). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016001100002
- (36) 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. clín [Internet]. 2015 jun.; 56(2). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200009
- (37) Manouchehrinia A, Stridh P, Khademi M, Leppert D, Barro C, Michalak Z et al. Plasma neurofilament light levels are associated with risk of disability in multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2020 jun.; 94(23): 2457-67. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/94/23/e2457>
- (38) Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico. Definición de neurofilamento [Situación virtual]. Navarra, España 2022. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/neurofilamento>
- (39) McComb M, Browne RW, Bhattacharya S, Bodziak ML, Jakimovski D, Weinstock-Guttman B. et al. The cholesterol autoxidation products, 7-ketocholesterol and 7 β -hydroxycholesterol are associated with serum neurofilaments in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders [Internet]. 2021 febr.; 50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677412/>
- (40) Björkhem I, Patra K, Boxer AL, Svenningsson P. 24S-Hydroxycholesterol Correlates With Tau and Is Increased in Cerebrospinal Fluid in Parkinson's

- Disease and Corticobasal Syndrome. *Front Neurol*. [Internet]. 2018 sept.; 9: 756. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137204/>
- (41) Michalicova A, Majerova P, Kovac A. Tau Protein and Its Role in Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Front. Mol. Neurosci*. [Internet]. 2020 sept.;13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33100967/>
- (42) Islas-Hernandez A, Aguilar-Talamantes HS, Bertado-Cortes B, Mejia-del-Castillo GJ, Carrera-Pineda R, Cuevas-Garcia CF, Garcia-delaTorre P. BDNF and Tau as biomarkers of severity in multiple sclerosis. *Biomark Med* [Internet]. 2018 jul.;12(7):717-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29865854/>
- (43) Iriondo A, García-Sebastian M, Arrospide A, Arriba M, Aurtenetxe S, Barandiaran M et al. Cerebrospinal Fluid 7-Ketocholesterol Level is Associated with Amyloid- β 42 and White Matter Microstructure in Cognitively Healthy Adults. *J Alzheimers Dis*. [Internet]. 2020;76(2):643-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32538843/>
- (44) Pietroboni AM, Schiano di Cola F, Colombi A, Carandini T, Fenoglio C, Ghezzi L et al. CSF β -amyloid predicts early cerebellar atrophy and is associated with a poor prognosis in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 en.;37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671315/>
- (45) Pietroboni AM, Caprioli M, Carandini T, Scarioni M, Ghezzi L, Arighi A, et al. CSF β -amyloid predicts prognosis in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2019 ag.;25(9):1223-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084711/>
- (46) Staurenghi E, Cerrato V, Gamba P, Testa G, Giannellia S, Leoni V. Oxysterols present in Alzheimer's disease brain induce synaptotoxicity by activating astrocytes: A major role for lipocalin-2. *Redox Biology* [Internet]. 2021 febr.;39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720310429?via%3Dihub>
- (47) McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, Boghozian R, Monaco MC, Major EO et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and

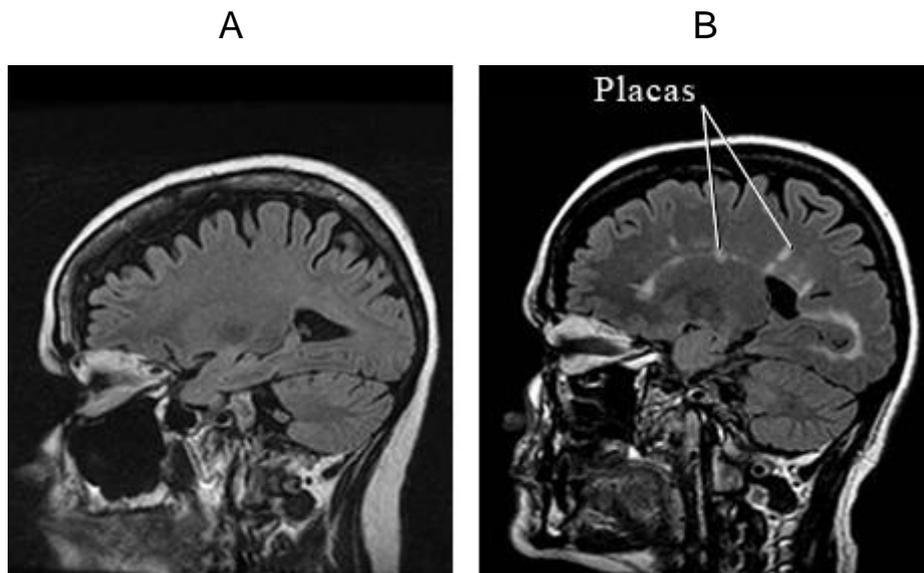
pyroptosis in models of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A [internet]. 2018 jun;115(26). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895691/>

- (48) Tricarico PM, Caracciolo I, Gratton R, D'Agaro P, Crovella S. 25-hydroxycholesterol reduces inflammation, viral load and cell death in ZIKV-infected U-87 MG glial cell line. Inflammopharmacology [Internet]. 2019 jun;27(3):621-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019309/>

5 ANEXOS

5.1 ANEXO I: RMN DE UN PACIENTE CON EM

La RMN es una prueba diagnóstica que se emplea para visualizar zonas lesionadas en el cerebro y en la médula espinal. En la ilustración A se puede observar un cerebro sin pérdida de mielina, de un paciente sin EM. En comparación con la RMN de la ilustración B, que es de un paciente con EM, donde se pueden observar placas originadas por la pérdida de mielina a causa de la EM.



5.2 ANEXO II: DIAGNÓSTICO DE LA EM

Según la organización *Esclerosis Múltiple España*, antes de 2010 era necesario haber presentado al menos dos brotes o episodios clínicos para poder realizar el diagnóstico de EM propiamente dicho. A partir de ese año, se instauró que el diagnóstico de EM era posible con un único brote, donde se realizaría posteriormente una RMN. Se determinaría el diagnóstico como EM siempre y cuando las lesiones que se revelen en la RMN se hayan producido en dos áreas diferentes del SNC y con un mes de diferencia. Así como el hecho de haber descartado otras posibles causas del daño del SNC y la desmielinización.

Una de las integrantes de esta organización, Bea, afirmaba lo siguiente: Cuando me dijeron que tenía EM sentí alivio y pensé: “Por fin tiene nombre. No me lo estoy inventando.”

Para comprender el trascurso que puede padecer un paciente que le diagnostican de EM, en este **Anexo II** se adjunta una entrevista a un paciente con EM.

La entrevista que se realizó fue de carácter semiabierta y de forma telemática a través de la plataforma de videollamadas *Skype*. Antes de la entrevista se preparó un guion que sirvió de estructura para la entrevista, aunque se fueron añadiendo preguntas según en trascurso que tornaba la entrevista.

La persona entrevistada es S.F, de 23 años, fue diagnosticado en 2020 de EM. La finalidad de esta entrevista es aportar información cualitativa acerca de la EM, su diagnóstico, la discapacidad que puede conllevar, así como la información sanitaria que poseen los pacientes y descubrir nuevas mejoras a lo que el ámbito enfermero refiere. Pudiendo enriquecer esta revisión bibliográfica.

Se expresó a la persona entrevistada la duración aproximaba de la entrevista, la confidencialidad de esta y se agradeció su participación. Se pidió permiso para grabar la videollamada a lo que la persona accedió y se dio comienzo a la entrevista. La información recabada fue la siguiente:

Entrevista:

En 2017 comenzaron los problemas de espalda, al principio a nivel lumbar y siguió avanzando. Esto le conllevaba dificultad para conciliar el sueño. Es por ello, que desde una temprana edad comenzó un tratamiento farmacológico para conciliar el sueño. Los problemas de espalda continuaron hasta 2020. Achacaron sus problemas de espalda al sobrepeso y a que no hacía ejercicio.

En diciembre de 2020 acudió una vez más a urgencias por los problemas de espalda, hasta ahora solo le habían realizado radiologías, después de pedir en muchas ocasiones que le realizaran un RMN, accedieron a realizarle el informe.

De la RMN se obtuvieron varios diagnósticos: *Cervicodorsolumbalgia crónica y degenerativa, espondilólisis, hernias discales y lumbares*. Ese mismo mes le dieron cita con traumatología para hablar sobre estos diagnósticos y fue el propio traumatólogo quien le informó sobre que se había observado en la RMN perfiles compatibles con la EM, y que se realizaría una interconsulta con Neurología. En el informe de interconsulta se puede leer lo siguiente: *“Se realizan inicialmente estudios de columna dorsal y lumbar. Ante el hallazgo de múltiples lesiones en cordón medular se decide completar el estudio con RMN craneal y cervical, incluyendo series con gadolinio. En la impresión diagnóstica se observan múltiples lesiones hiperintensas en secuencias T2, de aspecto desmielinizante en cordón medular y parénquima cerebral, con tenue realce. Discopatía degenerativa a diversos niveles, mayor de lo que cabría esperar para la edad del paciente. Lesiones que cumplen criterio de diseminación espacial y temporal para el diagnóstico de EM.”*

Se realiza una punción lumbar y en ese mismo año se le diagnostica de **EM Remitente-Recurrente**, confirmando que ya existía daño cerebral y que había tenido posibles brotes con anterioridad, seguramente los problemas de espalda. En esa primera cita no le comentaron nada sobre la EM, ni sobre los brotes o como identificarlos. Se sintió desinformado. Tampoco se le inició ningún tratamiento.

En una sesión con la psicóloga privada le comento los problemas que estaba teniendo estos días con la vista, y fue ella quien le aconsejó que acudiera a urgencias. Comenta que llevaba tres días que sentía mucha molestia por la luz y los flashes. El tercer día fue el más duro, aumento de la molestia, junto a mareos, descoordinación en el movimiento y problemas en el equilibrio. Acudió ese mismo día a urgencias donde le

diagnosticaron de *neuritis ocular*. Que es la inflamación del nervio óptico y produce dolor en el recorrido del nervio. Estuvo un día hospitalizado y esa semana comenzó su mudanza a otra comunidad autónoma. Así que traslado todo su historial médico al nuevo lugar en el que viviría. Pidió cita con Neurología para su seguimiento e insistió varias veces si podían adelantársela ya que venía de otra comunidad autónoma y aún no tenía tratamiento para la EM, petición que fue denegada. A las tres semanas de ese último brote volvió a tener otro y con ello se le hizo una petición urgente en la consulta de Neurología, ya que aún quedaban 3 meses para su próxima cita.

El último brote que sufrió fue hace dos meses, la ambulancia acudió a su domicilio. Fue ahí cuando comenzó con el tratamiento. *Duximor*, dos dosis. Se le administró solo una dosis porque a los 4 días del tratamiento empezó a encontrarse muy mal. Muchos dolores articulares, acudió a urgencia donde le comentaron que era tendinitis, el paciente muestra mucha frustración porque no aciertan con el diagnóstico, ya que a la semana acudió a una cita con la enfermera del Centro de Salud que le comentó que se trataba de una reacción alérgica tardía, y se suspendió la administración de la segunda dosis.

Guion de la entrevista:

- **¿Cuándo fue la primera vez que experimentaste un síntoma de EM, y cuál/cuáles fueron?**

Diciembre de 2020, los problemas lumbares.

Febrero y abril de 2021: Neuritis óptica, pérdida de visión, pérdida del control del movimiento, dolor y molestar en los ojos por las luces y los flashes, mareos. Se sigue manteniendo el daño con las luces y los flashees.

- **¿Cuánto tiempo transcurrió hasta que se hizo oficial el diagnóstico?**

Del 2018 hasta finales de 2020.

- **¿Cómo fue tu experiencia con los profesionales sanitarios?**

‘No me tomaron en serio, nadie me explicó nada. En el momento que me estaban dando el diagnóstico no me informaron de nada. Me sentí muy desinformado, tanto en Traumatología como en Neurología. Y fue muy frustrante, porque en ese momento te invade la cabeza de preguntas, tampoco quieres buscar información en

Internet porque no quieres tener una mala información o sobre-informarte. Pero sí que he necesitado que alguien se siente a mi lado y me explicara todo lo que me pasaba. Un día acudí a ponerme la primera dosis del tratamiento y fue mi enfermera quién me estuvo respondido a todas las dudas que tenía. Fue la primera vez que me sentí, aunque fuera un poco escuchado. También conocí a una chica que tenía EM y me sorprendió mucho. Conoció que sus síntomas fueran tan distintos a los míos. ``

- **¿Sueles acudir a la consulta de enfermería?**

Si, del Centro de Salud. Aún no se siente cómodo por las vivencias anteriores.

Hay hablado con asociaciones para la EM, pero le dicen que hasta que no tenga reconocida la dependencia, no va a poder acudir a la asociación o beneficiarse de las sesiones de fisioterapia.

- **¿Cuál es tu tratamiento actual?**

Ocrelizumab inyectables, se las ponen en el Centro de Salud, además cada 3 meses se realiza analítica de sangre. Y una vez al año analítica de LCR y RM. Más tarde acudirá a la consulta con Neurología y dependiendo de los avances se lo pondrán cada 3 o cada 6 meses, incluso cada nueve o una vez al año.

En marzo de 2021 se le administro media dosis de *Retuximab*, en febrero de este año una dosis de *Ocrelizumab*. Aunque tuvo reacción alérgica no se administró ningún tratamiento seguido porque le había hecho algo de efecto.

- **¿Crees que hay suficiente información sobre esta patología?**

``No, yo ni siquiera había escuchado hablar de ella hasta mi diagnóstico. Debería haber mucha más información. ``

- **¿Sabías algo de la EM antes o te había llegado alguna información?**

``No. No hay información sobre ella. Además, es una enfermedad que produce discapacidad, pero que a menos que vayas en una silla de ruedas, no se puede saber si alguien la padece o no. ``

- **¿Qué es lo que más miedo te da del progreso de EM?**

``Hace tiempo lo que me daba miedo es la posibilidad de acabar en una silla de ruedas, pero ahora lo veo como un alivio. Me cuesta hacer los trabajos autónomos,

cada día más. La verdad que pienso que, si algún día por el progreso que tomará la enfermedad tengo que acabar usando una silla de ruedas, por lo menos de aliviará. Lo peor de esta enfermedad para mí son los dolores, siempre constantes, y nunca sabes cuando van a ocurrir. ``

- **¿Qué aspectos cambiarías o mejorarías?**

``Sobre todo lo que he vivido respecto a cómo fue el diagnóstico, la poca información que recibí, la atención. Y también el seguimiento entre las comunidad autónomas. ``

Conclusiones después de realizar la entrevista

Después de realizar esta revisión bibliográfica, y después de esta entrevista queda reflejado que aún queda mucho que trabajar en esta patología.

Es una enfermedad que aún se desconoce y a veces puede que hasta los propios profesionales sanitarios nos sintamos desinformados. Es importante, como en cualquier otra enfermedad, mantenernos informados de los nuevos avances e investigaciones que se vayan llevando a cabo. También es importante informarnos sobre las asociaciones que existen, para dar a nuestros pacientes toda la información y las redes de apoyo que existan.

Nuestro papel es brindarles a nuestros pacientes el mejor de los cuidados, siempre intentando realizarlo de forma holística. Saber escuchar, responderles a las dudas y que se sientan escuchados. Obviamente, a parte de la fisiopatología, el trascurso de una enfermedad está ligada a como afrontemos esta nueva situación y cómo es nuestra relación con ella.

5.3 ANEXO III: PRINCIPALES ALIMENTOS QUE CONTIENEN OXISTEROLES

Comparación de diferentes alimentos y su respectiva cantidad de oxisteroles medida en PPM:

ALIMENTOS	PARTES POR MILLÓN DE CANTIDAD DE OXISTEROLES
Patatas fritas	140-250 ppm
Leche en polvo	50-150 ppm
Huevo en polvo	150-300 ppm
Queso	20-70 ppm
Carnes cocidas	20-100 ppm
Carnes asadas	150-300 ppm
Mantequillas	5-20 ppm
Aceites animales	20-150 ppm
Aceites animales post fritura	300-800 ppm

Agradecimientos:

A mi familia, amigas y compañeras, por haber sido un maravilloso e importante apoyo en todos estos años de formación y crecimiento. En especial, a Ahmed Brahim Mohamed por haber sido un extraordinario hermano que me enseñó a no dejar de tener inquietud por todo.

A Samantha, por haber sido una de las inspiraciones en este Trabajo Fin de Grado y a mi tutor de TFG, Iñaki Larrayoz Roldán, por aportarme una motivación constante y por haberme ayudado a darle forma a este proyecto durante meses.

A J. Javier Soldevilla Ágreda, por haber sido uno de los profesores más inspiradores y por devolverme la pasión por la enfermería.



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**