

La idea previa de que se debe desaconsejar el embarazo en mujeres con esclerosis múltiple (EM) por el hecho de que pudiera empeorar su enfermedad ha quedado atrás.

La idea previa de que se debe desaconsejar el embarazo en mujeres con esclerosis múltiple (EM) por el hecho de que pudiera empeorar su enfermedad ha quedado atrás. Durante las últimas décadas se han venido realizando estudios en centenares de mujeres con EM, llegándose a la conclusión de que el embarazo es seguro, e incluso tiene un efecto protector, para estas mujeres. Sin embargo permanecen por aclarar adecuadamente cuestiones sobre como afecta el embarazo al curso de la enfermedad y como tratar a las embarazadas que presentan esclerosis múltiple, tratándose de dos cuestiones cruciales ya que la EM es más prevalente en mujeres en edad fértil que en cualquier otro grupo de personas. En este sentido se han realizado estudios para entender más acerca de cómo interactúan la EM y el embarazo.

El estudio PRIMIS (PRegnancy In MS) nos informó que los brotes experimentaban una significativa reducción durante el embarazo, especialmente en el segundo y tercer trimestre, y posteriormente se incrementaban en los primeros tres meses tras el parto. Los investigadores del estudio recogieron datos hasta dos años tras el parto de 227 mujeres participantes en el mismo.

La tasa de brotes en los 21 meses posteriores al inicial incremento del primer trimestre fue similar a la que presentaban estas mujeres en el año previo al embarazo, indicando por tanto que si bien existe un impacto negativo inicial en cuanto a las recaídas en los primeros tres meses, éste no era sostenido posteriormente. Los autores también analizaron los factores clínicos que pudieran conllevar una mayor susceptibilidad para presentar un brote en el primer trimestre tras el parto. Se encontró una tendencia (pero no un resultado estadísticamente significativo) a una mayor probabilidad de presentar un brote en el postparto en aquellas mujeres que tenían mayor tasa de brotes en el año previo al embarazo y durante el embarazo. No se encontró relación entre la presentación de brotes en el postparto y la lactancia materna, el uso de anestesia epidural, la edad de debut de la EM o del embarazo, la duración de la enfermedad, el número total de brotes previos al embarazo ni el sexo del bebé.

En el último Congreso del Comité Europeo para el tratamiento e investigación en EM (ECTRIMS) se aportaron también datos de otros estudios sobre esclerosis múltiple y embarazo, que se indican a continuación.

El Estudio Europeo de Gammaglobulinas post-parto en EM (GAMPP) valoró a nivel multicéntrico el resultado de la administración de dos diferentes dosis de gammaglobulinas por vía intravenosa a pacientes con formas remitentes-recidivantes en las veinticuatro horas tras dar a luz y posteriormente cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses. Participaron 163 mujeres, la medicación fue bien tolerada, y no se encontraron diferencias significativas en la eficacia de las dos diferentes dosis.

En el estudio EMPATIE sobre terapias para la EM y embarazo, los investigadores revisaron los expedientes clínicos desde 1995 de 14 centros europeos para identificar mujeres con EM que quedaron embarazadas tras el inicio del tratamiento inmunomodulador. Se identificaron 36 embarazos en 31 mujeres, todas ellas habían sido tratadas con interferon beta. De los embarazos, 28 fueron planeados y 8 inesperados, retirándose el tratamiento previamente a la gestación en los primeros y una vez la mujer se dio cuenta de su embarazo en los segundos. Se registraron 9 casos de aborto espontáneo en el primer trimestre en igual proporción entre los embarazos planeados y en aquellos en los que hubo que interrumpir el tratamiento al descubrirse el mismo. En las seis semanas posteriores al parto, 7 mujeres tuvieron brotes (el periodo libre de brotes previamente a la gestación en ellas fue de una media de 6.5 meses, mientras que las mujeres que no presentaron

brotos tenían una media de periodo libre de brotes previo al embarazo de 17 meses).

Comenzado recientemente, el estudio POPARTMUS, es un registro europeo multicentrico diseñado para comparar un tratamiento postparto con las hormonas progesterona y estriol frente a placebo en 300 mujeres con esclerosis múltiple. El grupo que recibirá tratamiento hormonal lo hará vía oral y transdérmica (parche), de forma inmediata tras el parto y durante 12 semanas. Se trata de dar sustento a la hipótesis de que el incremento en el número de brotes observado tras el parto puede ser debido al fuerte descenso de estrógenos y progestágenos en ese periodo.

## ***¿LOS ANTIOXIDANTES SON POTENCIALMENTE ÚTILES PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?***

Los beneficios para la salud atribuidos a los antioxidantes están creciendo diariamente. Estas sustancias pueden ayudar a prevenir el cáncer, la enfermedad cardíaca, cataratas, etc. En cuanto a su posible papel en la esclerosis múltiple, se está investigando el daño que provocan las sustancias "oxidantes" sobre el sistema nervioso, y acorde con ello se están llevando a cabo también estudios de antioxidantes en los modelos animales, e incluso en ensayos clínicos con pacientes de EM.

### ***Estrés oxidativo en esclerosis múltiple***

Cada molécula dentro de una célula contiene pares de electrones. Las moléculas que han perdido electrones pueden "robarlos" de otras moléculas, llevando a la producción de radicales libres u oxidantes, los cuales causan inestabilidad y daño en la célula. Las células tienen mecanismos antioxidantes para defenderse contra este daño, pero si la producción de radicales libres excede las defensas, esta oxidación puede matar a la célula.

El ataque inmune contra el cerebro y la médula espinal que ocurre en la esclerosis múltiple aumenta la producción de oxidantes tales como óxido nítrico, superóxido, y peroxinitritos. Esto puede dañar el sistema nervioso de varias maneras:

- El estrés oxidativo puede dañar a la mielina encargada de aislar las fibras nerviosas.
- El óxido nítrico se ha demostrado que bloquea la conducción del impulso nervioso, particularmente en fibras nerviosas desprovistas de mielina, teniendo un papel posible en los síntomas de los pacientes con EM.
- Los radicales libres pueden interrumpir la barrera hemato-encefálica, debilitando esta guarnición protectora y extendiendo el ataque inmune.

Los investigadores han encontrado importantes evidencias que ligan la producción de oxidantes con el daño en EM y otras enfermedades desmielinizantes afines. Algunos investigadores han divulgado la presencia del óxido nítrico en las médulas espinales de ratones con uno de estos trastornos afines (encefalitis alérgica experimental). Esta observación también se ha visto en muestras de tejidos de personas con esclerosis múltiple, hallándose cantidades sustanciales de iNOS (una enzima que produce el óxido nítrico) en células inmunes y del cerebro, y asociado a los productos químicos que dañan la mielina.

Otros estudios han examinado el líquido cefalorraquídeo de personas con diversos tipos de EM, viendo que los productos del óxido nítrico estaban aumentados específicamente en personas con EM que tenían una discapacidad ligera y en las cuales se demostraba por las pruebas de imagen una inflamación activa, llegando a la conclusión de que la producción de óxido nítrico está aumentada en formas precoces activas de EM.

Hay también importantes investigaciones sobre las acciones del peroxinitrite, un oxidante que es un

producto del óxido y del superóxido nítricos. Se ha encontrado que el peroxinitrito puede accionar cambios en la barrera hemato-encefálica para permitir que las células inmunes infiltren el sistema nervioso, así como que este producto es un tóxico para las células nerviosas.

### **Estrategias antioxidantes en enfermedades afines a la Esclerosis Múltiple**

La evidencia de actuación de actividad oxidativa en el daño que conduce a la esclerosis múltiple parece por tanto aumentar las posibilidades de luchar combatiendo esta actividad con los antioxidantes. Sin embargo por contra el óxido nítrico parece tener ciertos beneficios a nivel inmunológico, tales como inhibir la activación y proliferación de células inmunes, y su bloqueo podría tener un impacto negativo. Por ello se ha sugerido que las estrategias terapéuticas que frenan solamente la producción de superóxido o peroxinitrito pueden ser más provechosas.

En cuanto a los antioxidantes que inhiben específicamente el peroxinitrito se ha encontrado el ácido úrico, un antioxidante natural que se ha demostrado en un interesante estudio que está en niveles más bajos en personas con EM en comparación a sus hermanos no afectados. Al aumentar los niveles de ácido úrico en ratones, se consiguió protección frente a la encefalitis alérgica experimental.

En otro estudio se administró el antioxidante ácido alfalipoico (ALA) a ratones a los que se les había inducido encefalitis alérgica experimental, observándose que cuando se les administraba después del inicio de la enfermedad, el ALA disminuyó el grado de lesión de la mielina y la fibra nerviosa., mientras que cuando se daba antes de inicio, el ALA reducía el número de las células inmunes que infiltraban la médula espinal.

### **Estudios clínicos con antioxidantes**

Pequeños estudios con agentes antioxidantes también se han llevado a cabo en personas con esclerosis múltiple. En uno de ellos se administraron ácido úrico e inosina (una sustancia natural que aumenta niveles ácido úrico) a 11 pacientes durante 10 a 15 meses, se vio que el ácido úrico era destruido por las bacterias en el intestino, sin embargo, los exámenes neurológicos demostraron una cierta mejora clínica en tres pacientes, y estabilidad en los otros ocho y se vio también en dos pacientes que algunas zonas consideradas en estudios de RM con daño desmielinizante no se podían detectar después del tratamiento. De acuerdo con estos resultados, un estudio más grande está en curso en la universidad de Pensilvania, comparando inosina frente a placebo en 30 personas con EM remitente-recidivante.

Hay también otro estudio que valoró la eficacia de la administración de inosina oral diariamente durante 24 meses a 32 personas, y comparó los resultados frente a 32 controles, encontrando que la inosina no produjo efectos nocivos y que estos pacientes tratados presentaban índices más bajos de recaídas, y puntuación mejor en la escala EDSS, si bien serán precisos estudios adicionales para confirmar estos los resultados preliminares.

Recientemente se han divulgado también los resultados de un pequeño estudio sobre seguridad del ácido alfalipoico. Treinta voluntarios con EM remitente-recurrente o progresivo recibieron una de dos dosis de ALA o de placebo durante dos semanas. Este estudio no testaba beneficios en la clínica, pero sí parecía ser bien tolerado, y las muestras de sangre indicaron que algunos participantes que tomaron el ALA tenían niveles más bajos de una enzima (Mmp-9) que puede ayudar a las células T para entrar en el cerebro y la médula espinal.

### **¿Es entonces ventajoso tomar altas cantidades de vitaminas o suplementos en el mercado con propiedades antioxidantes?**

Es importante considerar que las vitaminas con propiedades antioxidantes estimulan el sistema inmune, y en la esclerosis múltiple un sistema inmune sobreactivado es parte del proceso de la enfermedad y por tanto dicho sobreestímulo puede ser peligroso.

Una cantidad razonable de antioxidantes puede ser obtenida comiendo de forma regular frutas y verduras. Hay que destacar que los resultados preliminares son interesantes respecto al potencial de las estrategias antioxidantes, si bien necesitan ser confirmados en estudios más grandes, de más largo plazo antes de que tales agentes se puedan considerar como tratamientos seguros y eficaces para personas con esclerosis múltiple.

Dr. Miguel Angel Gamero García  
Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.  
Asociación Neuroinvest.