

IMPACTO DE LA EPIGALOCATEQUINA GALATO EN LOS NIVELES DE INFLAMACIÓN MEDIADA POR LA IL6 EN PACIENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ESTUDIO PILOTO

IMPACT OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE ON INFLAMMATION LEVELS AS MEDIATED BY IL6 IN PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS. PILOT STUDY

Paula García-Martínez^{a} y Adriana Portillo-Chafé^b*

Fechas de recepción y aceptación: 20 de enero de 2019, 5 de febrero de 2019

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa con gran prevalencia en la actualidad, caracterizada por un elevado estrés oxidativo y neuroinflamación. Como consecuencia, diversos marcadores inflamatorios aparecen alterados, siendo la interleuquina 6 (IL6) una de las que más se relaciona con la patogenia de la patología. *Objetivos:* Determinar los niveles de IL6 en sangre de una población de pacientes con EM y analizar la posible variación de estos niveles tras la administración del antioxidante epigalocatequina galato (EGCG). *Material y métodos:* Estudio prospectivo, longitudinal, analítico y cuasiexperimental a través de un ensayo clínico. La muestra fue de 28 enfermos de EM, a los que se les administraron 800 mg de EGCG repartidos en dos tomas (mañana y mediodía), durante 4 meses. Todos los pacientes durante ese periodo siguieron una dieta mediterránea isocalórica. Justo antes y después de la intervención se extrajo a cada paciente una muestra de sangre, cuantificando los niveles de IL6 mediante técnica de inmunoensayo ELISA. *Resultados:* Los niveles de IL6 que presentan los enfermos de EM están muy por encima de los valores normales, y disminuyen significativamente tras el tratamiento con EGCG, hasta situarse dentro de la normalidad. *Conclusiones:* La EGCG mejora el nivel inflamatorio de los

^a Graduada en Enfermería por la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

* Correspondencia: Hospital de Sagunto. Avenida Ramón y Cajal s/n. 46520 Sagunto, (Valencia). España.

E-mail: dpsagunto_urgencias@gva.es

^b Residencia DomusVi Ciudad de las Artes. Valencia.



enfermos de EM, pudiendo ser un tratamiento alternativo o complementario para atenuar la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, oxidación, inflamación, interleuquina A.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease with great prevalence at present, characterized by high oxidative stress and neuroinflammation. As a consequence, various inflammatory markers appear altered, being interleukin 6 (IL6) one of the most related to the pathogenesis of the pathology. *Objectives:* To determine the levels of IL6 in blood of a population of patients with MS and analyze the possible variation of these levels after the administration of the antioxidant Epigallocatechin gallate (EGCG). *Material and methods:* Prospective, longitudinal, analytical and quasi-experimental study through a clinical trial. The sample was of 28 MS patients, who were administered 800 mg of EGCG divided into two doses (morning and noon), for 4 months. All the patients during that period followed a Mediterranean isocaloric diet. Just before and after the intervention, each patient was taken a blood sample, quantifying the IL6 levels by ELISA immunoassay technique. *Results:* IL6 levels presented by MS patients are well above normal values, and decrease significantly after treatment with EGCG, reaching normal levels. *Conclusions:* EGCG improves the inflammatory level of MS patients, being an alternative or complementary treatment to attenuate the evolution of the disease.

Keywords: multiple sclerosis, oxidation, inflammation, interleukin A.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica y neurodegenerativa del sistema nervioso central que afecta especialmente a adultos entre los 20 y los 40 años. En Europa la tasa de prevalencia es cercana a 83:100.000 y suele ser más común en mujeres, concretamente el doble en mujeres que en hombres^{1,2}. Se caracteriza por la desmielinización y pérdida axonal, lo que produce que no haya una correcta transmisión neuronal; las placas de desmielinización pueden ser lesiones agudas que son por inflamación o lesión crónica que van acompañadas de degeneración axonal y de gliosis. Como consecuencia de estas lesiones en el sistema nervioso central (SNC), se producirá disfunción neurológica, debilidad motora y una coordinación alterada, así como fatiga, dolor, depresión y ansiedad, cursando de manera diferente en cada paciente³.



Dentro de la enfermedad hay varios tipos de EM, siendo la más típica (representa casi un 90 % de los casos) la remitente recurrente (EMRR), que se caracteriza por brotes o ataques discretos que tienen una evolución de días o semanas, con algo de recuperación en semanas o meses y sin haber empeoramiento de la función neurológica entre brotes. La progresiva secundaria (EMPS) (se da en un 50 % de los casos) es desarrollada por pacientes con EMRR hasta derivar en la EMPS, caracterizada por un deterioro neurológico progresivo que no está asociado con brotes agudos. La progresiva primaria (EMPP) es la menos frecuente (con una afectación del 10% de los casos), caracterizada por que en los estadios iniciales no se distingue hasta que se producen ataques, produciéndose un empeoramiento funcional constante⁴. Finalmente, la progresiva recidivante (EMPR) se caracteriza por evolución de la enfermedad desde el inicio, con ataques muy agudos en los que puede haber recuperación o no⁵.

La etiología de la EM es desconocida, pero por datos epidemiológicos se sabe que hay factores predisponentes, como los ambientales, las latitudes altas, fumar y la herencia genética⁶. Por lo que, aunque no esté clara su evidencia, se sugiere que el trastorno autoinmune del SNC es el resultado de un estímulo ambiental en personas genéticamente susceptibles².

Hoy en día no existe cura para la EM, por ello los fármacos que se utilizan son para enlentecer el curso de la enfermedad y para aliviar los síntomas propios de la patología como espasticidad o fatiga. Entre estos destacan la metilpredisolona y la hormona adrenocorticotrópica, que evitan la inflamación y tienen efectos inmunomoduladores para el tratamiento de las recaídas agudas y su pronta recuperación⁷; y por otra parte los propios inmunomoduladores, en concreto las IFN-B y especialmente el acetato de glatiramer⁶.

Etiología y patogenia

Se han planteado distintas teorías para poder explicar cómo se desencadena la EM, pero en todas el factor común es un proceso inflamatorio acompañado de neurodegeneración, variando en función del tipo concreto de EM⁸. Las células inflamatorias se hallan cerca de los vasos, produciéndose infiltrados difusos parenquimatosos que varían en los enfermos según lesión, y



normalmente contienen linfocitos y macrófagos con productos de degradación de mielina en el interior. Además se encuentran áreas de remielinización con células potenciadoras de oligodendrocitos; infiltración astrocítica que da lugar a gliosis y lesión de axones⁹. Todo esto se confirma histopatológicamente, pudiéndose observar inflamación, dismielinización y neurodegeneración¹⁰.

El infiltrado inflamatorio que se observa en las lesiones activas está producido por linfocitos T y B. Las células T autorreactivas acceden a SNC mediante la presencia de las integrinas atravesando la barrera hematoencefálica. Una vez dentro del SNC se generan dos tipos de respuestas: TH1 y TH2. Las primeras producen citoquinas que activan la inflamación como IL10, TNF e IFN que activan las células presentadoras de antígenos y estimulan la diferenciación a una respuesta TH1 respuesta a tipo TH2. Por otro lado, las TH2 fabrican citoquinas antiinflamatorias como la IL4, IL5, IL6, IL10 e IL3, regulando así la inmunidad humoral al mismo tiempo que se minimiza la inflamación local y se estimula la diferenciación hacia TH2 e inhibe la diferenciación hacia TH1¹¹.

La inflamación por la liberación de citoquinas proinflamatorias alerta a los macrófagos, que son las células que inician el daño en la EM, fagocitan la mielina y estimulan la desmielinización por la secreción de citoquinas y radicales libres de oxígeno; este es uno de los principales mecanismos que influyen en la lesión neuronal y favorece la progresión de la enfermedad^{11,12}.

Los principales mecanismos para detallar la interacción de los radicales libres y el sistema inmunológico que participan en la lesión neurológica de EM son: los niveles disminuidos de antioxidantes y el exceso de radicales libres de O₂ y N, que activa un incremento de la actividad de las células T y produce daño en la mielina y el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo altera la situación de óxido-reducción celular, cuando la producción de especies reactivas de O₂ (ERO) y N (ERN) supera los sistemas de eliminación por moléculas o enzimas antioxidantes. En la inflamación de EM se incrementa la producción de O₂ y N quedando las defensas antioxidantes derrotadas, produciéndose finalmente este estrés oxidativo¹². Otra de las causas que va ligada al estrés oxidativo y produce la degeneración axonal, observada en modelo animal, es la lesión mitocondrial que precede a la lesión axonal por la generación de especies reactivas de oxígeno¹³.



Debido a todos estos mecanismos y partiendo de la falta de fármacos que curen la enfermedad, una de las alternativas terapéuticas puede ser la administración de antioxidantes complementados con una dieta base rica a su vez en nutrientes con poder antioxidante. Con ello se podría disminuir la producción de radicales libres consiguiendo una reducción del estrés oxidativo.

Marcadores de inflamación. Interleuquina-6 (IL6)

La IL6 fue descrita por primera vez como una citoquina que estimula a los linfocitos B a generar inmunoglobulina o hepatocitos estimulantes, y se llamó factor 2 estimulante B o factor de crecimiento de hepatocito. Es una citoquina inflamatoria implicada en diversos procesos biológicos, incluidas entre ellas las enfermedades inmunes y los cánceres^{14,15}, con actividades complejas no solo en la inflamación sino también a nivel metabólico¹⁶.

La IL6 desempeña un papel muy importante en la patogénesis de las patologías inflamatorias y en la homeostasis fisiológica del tejido neural. Enfermedades como EM, Parkinson y Alzheimer se relacionan con una mayor expresión de IL6 en el cerebro, siendo sin embargo sus niveles bajos en personas sanas. Concretamente, la EM se acepta que está mediada por las células T, pero hay bastantes datos que hacen ver que las células B también participan en el progreso de la enfermedad. Como se puede observar en el modelo animal de la enfermedad encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), las células B hacen una labor importante como células presentadora de antígenos (APC), que estarán involucradas en la reactivación de las células T reactivas en SNC y seguramente en los ganglios linfáticos¹⁷.

Las citoquinas producidas por las células B son las interleuquinas IL2, IL4, IL6 y IL10 e interferon (IFN)-alfa, IFN-γ, TNF-alfa, TGF-beta e IL17¹⁷; de las cuales se observa que la TNF-alfa e IL6 están en niveles especialmente elevados en lesiones activas de EM¹⁸. Además, las células B periféricas aisladas de enfermos de EM demuestran una mayor capacidad para secretar TNF e IL6¹⁹.



Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un mecanismo de producción de radicales libres (RL) que contribuye a la neurodegeneración. Se entiende por RL o especie reactiva de oxígeno (ERO) aquella molécula que en la estructura química tiene un electrón desapareado o impar en el orbital externo, siendo así una configuración que genera inestabilidad y pérdida de homeostasis del SNC. Podemos encontrar las siguientes especies de reactivas: O₂ anión superóxido, H₂O₂ peróxido de hidrogeno y HO radical hidróxido²⁰.

La sobreproducción de ERO y especies reactivas de nitrógeno (ERN), junto con la pérdida de equilibrio de los sistemas de enzimas antioxidantes del cuerpo, son el resultado de la destrucción de estructuras celulares, lípidos, proteínas y material genético²¹. Por lo que se entiende que la alteración de la homeostasis redox se produce cuando hay un desajuste entre los reductores y los oxidantes, lo que da como resultado un estrés oxidativo, ya que las especie oxidantes superan con creces a las reductoras, traducándose esto en un mayor número de oxidantes y menor de antioxidantes que conduce a la interrupción de señalización, control redox y/o daño molecular.

El equilibrio redox se mantiene por sistemas de taponamiento redox celulares y extracelulares que incluyen tampones basados en proteínas y pequeñas moléculas como: redox gsh/gssg (disulfuro de glutatión-glutatión), cisteína/cistina y tiorredoxina oxidada/reducida. Estos equilibrios se mantienen gracias a las enzimas antioxidantes claves, como superóxido dimutasa y catalasa, y las selenoproteínas glutatión peroxidasa y tiorredoxina reductasa, además de antioxidantes no enzimáticos como el α -tocoferol (vitamina E), ascorbato (vitamina c) y β -caroteno²².

Además del daño celular que produce el estrés oxidativo, hay una relación directa con la promoción de la inflamación, ya que tras el daño mitocondrial se producen excesos de ROS. La inflamación surge como respuesta protectora a la lesión y a la eliminación de los agentes perjudiciales para su reparación, y si esta respuesta no está controlada en sus proporciones, produce daños como la inflamación crónica, que es lo que sucede en las enfermedades neurodegenerativas como EP, EA y EM. Lo que se traduce en una liberación en exceso de citoquinas proinflamatorias como TFN α , IL1 e IL6²³.



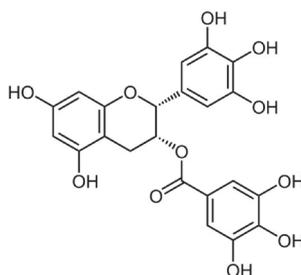
En relación con los procesos redox y la EM se ha demostrado recientemente en exámenes de LCR durante la exacerbación de la EM, un fallo bioenergético con un aumento de la salida de protones mitocondriales y una mayor expresión de genes implicados en el daño oxidativo. Otro proceso redox importante en la EM viene dado por la acumulación anormal de hierro en las placas de EM debido a que la hemoglobina extracelular se oxida y conduce al estrés oxidativo local a través del radical globina, que es el encargado de la reticulación oxidante de la proteína básica de la mielina y del hemo que interviene en la peroxidación lipídica²⁴.

Como consecuencia de estos datos, la alternativa terapéutica a los fármacos actuales para la EM puede ser la utilización de potentes antioxidantes. Estos actuarán por colisión con el radical, al cual le cederán un electrón oxidándose y transformándose en un radical débil no tóxico²⁰.

Epigallocatequina galato

La epigallocatequina galato (EGCG), cuya estructura química se muestra en la figura 1, es uno de los componentes mayoritarios del té verde. En cuanto a su actividad, se considera un potente antioxidante debido a que los anillos de fenol localizados en su estructura actúan como trampas de electrones y eliminadores de radicales libres, inhibiendo la formación de especies reactivas de oxígeno y reduciendo el daño causado por el estrés oxidativo²⁵.

FIGURA 1
Estructura química de la molécula epigallocatequina galato



Fuente: <<https://www.myjapanesegreentea.com/egcg>>²⁶.



En los últimos años, los polifenoles del té verde, y en concreto su componente activo, la EGCG, se ha empleado como agente terapéutico para prevenir las enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias. Entre ellos destaca, además de su capacidad antioxidante eliminando con gran eficacia radicales libres, la quelación de metales y las propiedades antiinflamatorias que presentan²⁷.

Profundizando en sus características antioxidantes destaca la mejora de la acción mitocondrial; también la EGCG mejora la resistencia a la insulina intermediada por la infusión de lípidos, relacionada con una mayor expresión de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa²⁸, con enorme capacidad de eliminación de radicales libres y de antiinflamación, especialmente mediante la quelación de hierro que genera radicales hidroxilo de toxicidad elevada a través de la reacción de Fenton, aumentando la neuroinflamación por la activación microglial y liberación de citoquinas proinflamatorias²⁹. Se pueden encontrar estudios que demuestran que en ratones con EAE se hallaron beneficios de la EGCG sobre la progresión de la enfermedad, el proceso inflamatorio y la desmielinización del SNC³⁰. Además, esta actividad neuroinflamatoria también se atribuye recientemente a la inhibición de la liberación de la proteína del grupo 1 de alta movilidad responsable de mediar en estímulos de lesión o inflamatorios (HMGB1), inducida por endotoxinas³¹. Por otro lado, se ha observado que tras la administración directa intraperitoneal de EGCG con una solución salina a ratas Wistar con médula lesionada, se produce una disminución de IL6MIP1 α ³².

Todo esto hace pensar que, en términos generales, la EGCG tiene un gran potencial para llevar a un envejecimiento saludable al mejorar alteraciones morfológicas y funcionales que suceden en el cerebro, aumentar la capacidad de aprendizaje y reducir las lesiones del daño oxidativo en el cerebro³³. Pero además, de modo concreto, y como consecuencia de la naturaleza inflamatoria de la EM, también se plantea el posible beneficio que puede tener la EGCG en la enfermedad, siendo por tanto el objetivo del estudio valorar el impacto de este antioxidante en el nivel de inflamación de los enfermos con dicha patología.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, analítico y cuasi experimental a través de un ensayo clínico doble ciego.

Población

Para obtener esta muestra poblacional, se aplicaron criterios de selección, siendo los de inclusión: mayores de 18 años con tratamiento con acetato de glatiramero e interferón beta y enfermos de EM con sintomatología clara de la enfermedad de por lo menos 6 meses de evolución; mientras que para los de exclusión estos fueron: mujeres embarazadas o en estado de lactancia, pacientes con traqueotomía o gastroestomizados, enfermos con evidencia de demencia, enfermos con evidencia de abuso de alcohol o drogas, presencia de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, disritmia cardiaca, síntomas de angina de pecho u otras complicaciones cardiacas, pacientes renales con creatinina 2 veces superior a los marcadores normales, pacientes hepáticos con marcadores hepáticos (ALT, AST) elevados 3 veces por encima de los marcadores normales, enfermos tratados con anticoagulantes o con problemas hemostáticos, pacientes incluidos en otras investigaciones con medicamentos o terapias en fase de experimentación y pacientes sin seguro médico.

Tras aplicar los criterios de selección la muestra fue de 28 enfermos de EM, con la proporción equiparable de pacientes de los diferentes tipos de EM que se acepta en la actualidad (EM Remitente Recurrente, EM Primaria Progresiva, EM Secundaria Progresiva y EM Progresiva Recurrente).

Procedimiento

Una vez obtenida la muestra poblacional, se realizó la intervención, que consistió en administrar 800 mg de EGCG (en cápsulas de 400 mg) repartidos en dos tomas (una cápsula por la mañana y otra al mediodía) durante 4 meses.



La dieta que siguieron a lo largo de la intervención fue dieta mediterránea isocalórica (adaptada a las necesidades nutricionales de un adulto), baja en carbohidratos (especialmente en fructosa), con un reparto calórico aproximado de un 20 % de proteínas, un 40 % de carbohidratos y un 40 % de grasa (aprox. 2.300 kcal/día en total).

Mediciones

Justo antes de comenzar la intervención (tiempo 0) y al finalizar el tratamiento (4 meses desde el inicio), se le extrajo una muestra de sangre a cada paciente. Tras dicha recogida en frío (4 °C), las muestras se centrifugaron a 2.500 rpm durante 10 minutos para obtener el plasma³⁴. Para cuantificar los niveles de IL6 se empleó la técnica de inmunoensayo ELISA, utilizando el Kit Human IL6 HS Quantikine SixPak y siguiendo las instrucciones del fabricante. Las diferentes absorbancias fueron leídas con un lector de placas (Victor X5, Perkin Elmer).

Tratamiento estadístico de los resultados

El análisis de los datos obtenidos del estudio consistió en un contraste de hipótesis donde se valoraron las diferencias encontradas antes y después de la intervención, manejando para la interpretación de los datos estadísticos el programa de cálculo Microsoft Excel y EPIDAT versión 4.1. La prueba estadística aplicada por las características y comportamiento de los valores fue la Prueba de Wilcoxon.

Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964)³⁵, previa aprobación del protocolo por el Comité de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental.



Los voluntarios y sus familiares, tras recibir información detallada oral y escrita sobre el estudio, incluyendo un boletín informativo y un formulario de consentimiento individual, firmaron un documento de consentimiento informado. Por otra parte, y con relación al cumplimiento del tratamiento, también se les instruyó para no cambiar sus hábitos de vida durante los 4 meses de duración, asesorándoles sobre la dieta mediterránea que debían seguir.

RESULTADOS

En cuanto a los resultados, el valor medio que mostraban los pacientes de EM justo antes del inicio del tratamiento fue de 3,66, muy superior a lo que se asume para seres humanos adultos, que es de 1,4 pg/ml³⁶, confirmando el elevado nivel de inflamación en esta enfermedad.

En cuanto al posible efecto de la EGCG, tras cuantificar y analizar los valores de la interleuquina en suero sanguíneo de los pacientes que se sometieron a la intervención con EGCG durante 4 meses, se pudo observar que hubo un descenso en los niveles de IL6, pasando de una media de 3,66 pg/ml con una desviación estándar de 4,10, a una media de 1,31 pg/ml, con una desviación de 2,09 que se sitúa dentro de la normalidad de pacientes sanos. Además, hay que destacar que esta disminución fue estadísticamente significativa. En la tabla 1 se recogen estos valores.

TABLA 1

Valores de interleuquina 6 (IL6) antes y después del tratamiento con epigallocatequina galato (EGCG) durante 4 meses a pacientes con esclerosis múltiple (EM)

	<i>Pre</i>		<i>Post</i>		<i>Z</i>	<i>p</i>
	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>		
IL6 (pg/ml)	3,66	4,10	1,31	2,09	-4,074	0,000

* Valores medios de IL6: 1,4 pg/ml. Pre: valores antes del tratamiento; Post: valores tras el tratamiento; Z: Prueba de Wilcoxon; *** $p < 0,001$.



DISCUSIÓN

El estudio realizado muestra de manera muy evidente un descenso significativo de la interleuquina después de la administración de un potente antioxidante como es la EGCG en pacientes con EM. Esto resulta de gran interés debido a que la IL6 es una citoquina inflamatoria que está directamente relacionada con alteraciones biológicas y enfermedades autoinmunes como la EM³⁷.

Además, nuestro trabajo, tras observar el modo en que descienden los valores de IL6 de las muestras recogidas de sangre de los pacientes, que fue de un modo muy estable y homogéneo, postula la IL6 como un buen marcador de inflamación para valorar la evolución inflamatoria en enfermedades autoinmunes. Esta conclusión coincide con las extraídas en otros estudios realizados también en enfermedades autoinmunes: concretamente, en la nefritis por Lupus (NL) se observó claramente la correlación de los niveles séricos de IL6 y la actividad de la patología de la enfermedad ya que se observó mayor expresión de IL6 en los riñones de las pacientes y además se relacionaba con la evolución de la inflamación como mecanismo patogénico de NL³⁸.

Por otra parte, en artículos relacionados con procesos biológicos se ha demostrado también que la IL6, además de ser un marcador sensible a la inflamación, puede actuar como predictor en alteraciones de la glucosa en intervenciones de cirugía, gracias a la relación de inflamación a través de los valores de IL6 y el péptido -1, similar al glucagón (GLP-1). Esto se debe a que las patologías cardíacas graves que pueden originar la necesidad de una cirugía generan un desorden en el metabolismo de la glucosa, cuyos desórdenes están relacionados con la secreción de hormonas del estrés como catecolaminas, cortisol y glucagón, con el consiguiente aumento de glucogénesis y la resistencia de insulina que viene mediada por la inflamación³⁹, lo cual, aplicado a la enfermedad de la EM, podría suponer un dato de interés, ya que en la EM también existe una alteración energética relacionada con el metabolismo de la glucosa, lo que podría hacernos pensar que este es un motivo explicativo de su relación con la neurodegeneración que se produce en la EM⁴⁰.

En cuanto a la actividad y eficacia de la EGCG, cabe destacar su gran capacidad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena descrita en otro



estudio¹⁴. Y en este sentido, y concretamente en su actividad antiinflamatoria, nuestros resultados corroboran su eficacia en su disminución al bajarla para los enfermos de EM de un modo muy significativo. En esta línea, ya se han observado mejoras tras la administración de la EGCG en enfermedades también de naturaleza autoinmune e inflamatoria. Concretamente para la psoriasis, donde existe además una clara evidencia de que las citoquinas se relacionan con la patogénesis; la administración tópica de EGCG produjo disminución de la inflamación de la piel atenuada, alivio en la dermatitis psoriasiforme e infiltraciones reducidas de células T y niveles reducidos de interleuquinas en plasma, en ratones BALB/c con la enfermedad⁴¹. También en enfermedades crónicas intestinales como Crohn, colitis y enterocolitis, la aplicación de EGCG en animales a los que se les había inducido la enfermedad mostró que los síntomas eran menos graves, y los marcadores inflamatorios TFN α , IL6 y suero amiloide A, que inicialmente estaban regulados al alza, junto a los signos patológicos, disminuyeron de forma significativa con el tratamiento de EGCG⁴².

Cabe decir que esto tiene un beneficio añadido, ya que los tratamientos farmacológicos empleados en enfermedades de esta naturaleza implican graves efectos secundarios y adherencia del paciente, de modo que la alternativa de administración de antioxidantes como la EGCG puede ser especialmente interesante. Sobre todo en enfermedades que no cuentan con una cura de la enfermedad y que etiológicamente se basan en elevados niveles de estrés oxidativo y neuroinflamación crónica asociada que lleva a la debilitación, pérdida de función del tejido y, en algunos casos, fallos orgánicos^{42,43}.

Como conclusión del estudio, parece que la administración de EGCG durante 4 meses disminuye la inflamación mediada por la IgA. Además, parece ser un buen marcador dada la homogeneidad de sus valores, y se cuantifican en muestra sanguínea obtenida de modo poco invasivo.

Sin embargo, este estudio presenta limitaciones, como la escasez en la muestra. Además, sería interesante determinar diferencias por variables como tipo de EM o tiempo de diagnóstico que ayudarían a entender mejor cómo se desarrolla la enfermedad y la actividad de la EGCG en la enfermedad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerrero A. Charcot historia de un descubrimiento. *Revista Esclerosis*. 2009; 11:11-13.
2. Nicholas R, Rashid W. Multiple Sclerosis. *AAFP*. 2013; 87(10):712-14.
3. Carretero JL, Bowakim W, Acebes JL. Actualización Esclerosis Múltiple. *Medifam*. 2001; 11(9):30-43.
4. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: A primary care perspective. *AAFP*. 2014; 90(9):645-52.
5. Esclerosis Múltiple España [Internet]. España, Madrid. 2013. Actualizado en 2019. Consulta el 5 de diciembre de 2018.
6. Kamm C, Uitdehaag B, Polman C. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *EurNeurol*. 2014; 72:132-141.
7. Garg N, Smith W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2015; 5(9):1-13.
8. Corralae J, Gaitan M, Ysraelit M, Fiol M. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017; 140(3):527-46.
9. Porras M, Nuñez L, Plasencia N, Quiñones S, Sauuri S. Esclerosis Múltiple. *Revista Mexicana de Neurociencias*. 2007; 8(1):57-66.
10. Gelfand J, Cree B, Hauser S. Ocrelizumab and other CD20+. *B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis*. 2017; 14:835-41.
11. Domínguez R, Morales M, Rossiere L, Olan L, Gutiérrez JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina* (México). 2012; 55(5): 26-35.
12. Flores L, Ortiz G, Pacheco-Moises F, Quintero O. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investigación Clínica*. 2015; 56(2):1-14.
13. Storoni M and Plant G. The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*. 2015:1-13.
14. Rossi JF, Lu Z, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a Therapeutic Target. *Clinical Cancer Research*. 2015; 21(6):1248-59.
15. Rotaugh M, Becker C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1863(6 Pt A):1218-27.



16. Fuster J, Kenneth W. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. *EMBOJ*. 2014; 33(13):1425-7.
17. Nielsen C, Börsen L, Selleberj F, Brimnes M. Myelin Basic Protein-Induced Production of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6, and Presentation of the Immunodominant Peptide MBP85-99 by B Cells from Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PloS one*. 2016; 11(1) e0146971:1-13.
18. Fiedler S, George J, Love H, Kim E, Spain R, Bourdette D, Salinthon S. Analysis of IL-6, IL-1 β and TNF- α production in monocytes isolated from multiple sclerosis patients treated with disease modifying drugs. *Journal of Systems and Integrative Neuroscience*. 2017; 3(3):1-12.
19. Lehman K, Kinzel S, Weber M. Deciphering the Role of B Cells in Multiple Sclerosis-Towards Specific Targeting of Pathogenic Function. *International Journal of Molecular Science*. 2017; 18(10):2048.
20. Mayor R. Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *International Journal of molecular science*. 2010; 5(2):23-29.
21. Islam T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology Research*. 2016; 39(1):73-82.
22. Lugin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *The Journal of Biological chemistre*. 2013; 395(2):2013-230.
23. Fischer R, Olaf M. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 377(13):1209-11.
24. Bożena A, Adamczyk-Sowa M. New Insights into the Role of Oxidative Stress Mechanisms in the Pathophysiology and Treatment of Multiple Sclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 1973834.
25. Chu C, Deng J, Qu Y. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *BioMed Research International*. 2017; 5615647: 1-9.
26. My Japanese Green tea.net [Internet]. Japan. 2004. Actualizado en 2019; citado el 17 de diciembre de 2018. Disponible en: <<https://www.myjapanesegreentea.com/egcg>>.



27. Singh N, Mandala A, Khan Z. Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutr Journal*. 2016; 15(60):1-17.
28. Kim HS, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biology*. 2014; 10(2):187-95.
29. Xu Q, Langle M, Kantashamy A, Reddy M. Epigallocatechin Gallate has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease. *The Journal of Nutrition*. 2017; 147(10):1926-1931.
30. Mähler A, Steiniger J, Bock M, Klug L, Parreidt N, Lorenz M. Metabolic response to epigallocatechin-3-gallate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015; 101(3):487-495.
31. Meng X, Li B, Liu S, Kang H, Zhao L, Zhou R. EGCG in Green Tea Induces Aggregation of HMGB1 Protein through Large Conformational Changes with Polarized Charge Redistribution. *Science Research*. 2016; 6(22128):1-10.
32. Machova Urdzikova L, Ruzicka J, Karova K, Kloudova A, Svobodova B, Amin A, Dubisova J, Schmidt M, Kubinova S, Jhanwar-Uniyal M, Jendelova P. A green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate enhances neuroregeneration after spinal cord injury by altering levels of inflammatory cytokines. *Neuropharmacology*. 2017; 126:213-23.
33. Atulkumar N, Kalam A, Ahmed Z. Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutrition Journal*. 2016; 15(60):1-17.
34. Cheng B, Yang X, An L, Gao B, Liu X, et al. Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Research*. 2009; 1286:25-31.
35. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research in involving human subjects. *JAMA*. 2013; 284:3043-5.
36. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000; 101(15):1767-72.
37. Tanaka T, Narazaki M, Kisimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives biology*. 2014; 6(10): a016295.



38. Yung S, Yap D, Chan T. Recent advances in the understanding of renal inflammation and fibrosis in lupus nephritis. *F1000Res*. 2017; 6(874):1-13
39. Leberherz C, Kahles F, Piotrowski K, Vogeser M, Foldeaneur A, Nassau K et al. Interleukin-6 predicts inflammation-induced increase of Glucagon-like peptide-1 in humans in response to cardiac surgery with association to parameters of glucose metabolism. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15(21):1-6.
40. Nijland P, Molenaar J, Van der Pol S, Valk P, Noorden C, Vries H, Horssen J. Differential expression of glucose-metabolizing enzymes in multiple sclerosis lesions. *Acta neuropathologica Commun*. 2015; 3(79):1-13.
41. Zhan S, Liu X, Mei L, Wang H, Fang F. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mic. *BMC complement Alternative Medicine*. 2016; 16(334):1-13.
42. Oz H. Chronic Inflammatory Diseases and Green Tea Polyphenols. *Nutrients*. 2017; 9(561):1-14.
43. Hart FM, Bainbridge J. Current and Emerging Treatment of Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016; 22:S159-S170.



