

EAN 2020

Cobertura del 6° Congreso de la Academia
Europea de Neurología



PÁGINA 4

Bostezos y rigidez en el cuello
antes de la migraña

PÁGINA 8

Conocimientos de la toma de
neuroimágenes en las redes del cerebro
de los ataques de migraña inducidos

PÁGINA 44

Planificar y manejar el embarazo en
EM: Un enfoque basado en el trabajo
en equipo

PÁGINA 52

Prevenir la progresión de discapacidad por
EM: Remielinización y neuroprotección

El equipo de Neurologybytes le acerca este informe integral posterior al congreso del 6º Congreso reciente y completamente virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó del 23 al 26 de mayo de 2020. Por primera vez, EAN no celebró su reunión física programada en París, Francia y realizó su programa completamente en línea —un emprendimiento fenomenal— y logró un resultado extraordinario de mantener vivo el discurso científico dando prioridad a la salud y seguridad de la comunidad. El tema de este año "Tiempo de acción: predecir, prevenir, reparar" se sintió más relevante que nunca, en una reunión virtual repleta de interesantes sesiones por parte de expertos de renombre en una amplia gama de temas de neurología.

Esperamos que disfrute de nuestra compilación completa de los puntos destacados de EAN más importantes con respecto a la migraña y la esclerosis múltiple (EM). El contenido de la migraña incluye actualizaciones sobre la fisiología de la migraña, el impacto en el paciente, síntomas, tratamiento y profilaxis, mientras que las actualizaciones sobre EM incluyen temas sobre la reparación estructural, la recuperación funcional, embarazo, progresión de discapacidad, terapia y mucho más.

Agradecemos su interés y apoyo continuo. Por favor, síganos en [LinkedIn](#) y [Twitter](#) para mantenerse al día sobre nuestro contenido y próximos congresos adicionales.

CONTENIDOS

MIGRAÑA

Bostezos y rigidez en el cuello antes de la migraña	PÁGINA 4
Conocimientos de la toma de neuroimágenes en las redes del cerebro de los ataques de migraña inducidos	PÁGINA 8
Desintoxicación por el uso excesivo de medicamentos en la migraña crónica: Respuestas del CGRP y microRNA	PÁGINA 12
La carga humanística de la migraña episódica y crónica en Francia, España y el Reino Unido	PÁGINA 16
La carga individual de la migraña: La experiencia del paciente	PÁGINA 21
CGRP y fisiopatología de la migraña: Nuevos conocimientos para la prevención dirigida	PÁGINA 24
Necesidades insatisfechas del tratamiento de la migraña; la perspectiva de un paciente	PÁGINA 28

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Potenciar la recuperación funcional neuronal en EM	PÁGINA 32
Ver la esclerosis múltiple	PÁGINA 36
Terapia de células madre en la esclerosis múltiple	PÁGINA 40
Planificar y manejar el embarazo en EM: Un enfoque basado en el trabajo en equipo	PÁGINA 44
Las células "olvidadas" en la esclerosis múltiple	PÁGINA 49
Prevenir la progresión de discapacidad por EM: Remielinización y neuroprotección	PÁGINA 52
Clasificación y perfilado de fenotipos cognitivos	PÁGINA 56

SESIONES SOBRE LA
MIGRAÑA EN EAN 2020

Bostezos y rigidez en el cuello antes de la migraña

La fase premonitoria en la migraña es el período de horas o días antes del inicio del dolor de cabeza con síntomas que incluyen dolor de cabeza, bostezos, cambios de humor o cambios en el apetito. Los síntomas que ocurren durante la fase premonitoria sugieren la participación del hipotálamo, el bulbo raquídeo, el sistema límbico y ciertas áreas corticales,¹ lo que ha sido respaldado recientemente por los estudios de toma de neuroimágenes.^{2,3} Un póster sobre los síntomas premonitorios en pacientes con migraña episódica, presentado por el Dr. Bülent Güven (University of Health Sciences, Ankara, Turquía) en el 6° Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) celebrado entre el 23 y 26 de mayo de 2020, brindó información sobre la frecuencia de los síntomas que se presentan durante la fase premonitoria de los ataques de migraña y su asociación con diferentes características de la migraña.

LA RIGIDEZ EN EL CUELLO Y LOS BOSTEZOS SON LOS SÍNTOMAS PREMONITORIOS MÁS COMUNES.

En el estudio presentado por el Dr. Güven, se reclutaron a 330 posibles pacientes con migraña con o sin aura de una clínica ambulatoria de neurología y se hizo un seguimiento durante 1 o 4 meses sobre la base de la frecuencia de la migraña. A través del uso de cuestionarios y diarios de dolor de cabeza, se registraron los síntomas premonitorios y las características del ataque de migraña del paciente.

El estudio reveló que el 59,4% de los pacientes informaron síntomas premonitorios durante los ataques de migraña. Los síntomas más comúnmente informados fueron rigidez en el cuello en 21,2% de la población del estudio, seguido por bostezos en 19,1% de los pacientes e irritabilidad/ansiedad en 16,4% de los pacientes. Estos datos respaldan los datos de un estudio anterior de Güven et al.¹ en donde se demostró que los bostezos son un síntoma autoinformado común en la fase premonitoria.

LOS SÍNTOMAS PREMONITORIOS SE RELACIONAN CON LA EDAD, EL GÉNERO Y LA MIGRAÑA CON AURA

El estudio presentado por el Dr. Güven también analizó las características demográficas y clínicas de los pacientes con migraña y síntomas premonitorios. El Dr. Güven presentó los resultados de un análisis de regresión logística univariante, que reveló que varios factores se asociaron estadística y significativamente con los síntomas premonitorios, como la edad, el sexo, la migraña con aura y la duración de la enfermedad. Otros factores que incluyen la gravedad del dolor de cabeza, la lateralización unilateral y bilateral del dolor, los vómitos acompañados, fotofobia, los síntomas autonómicos craneales y la alodinia cutánea y la relación con la menstruación también se asocian estadística y significativamente con los síntomas premonitorios.

MÁS SÍNTOMAS PREMONITORIOS EN PACIENTES CON LARGA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

También se les pidió a los pacientes que informen la cantidad de síntomas premonitorios que se presentan durante los ataques de migraña. Mientras que la mayoría de los pacientes (91) experimentaron solo un síntoma premonitorio, 59 pacientes informaron 2-3 síntomas premonitorios y 46 pacientes informaron más de 3 síntomas premonitorios. Se descubrió que la duración de la enfermedad de la migraña era más larga para los pacientes con 2-3 o 3 síntomas premonitorios que para los pacientes con solo 1 síntoma premonitorio.



La mayor duración de la enfermedad y la diversidad de los síntomas acompañantes en pacientes con síntomas premonitorios pueden sugerir que estos síntomas facilitan la aparición de los demás y reflejan el aumento en la excitabilidad cerebral con el tiempo.

Bülent Güven

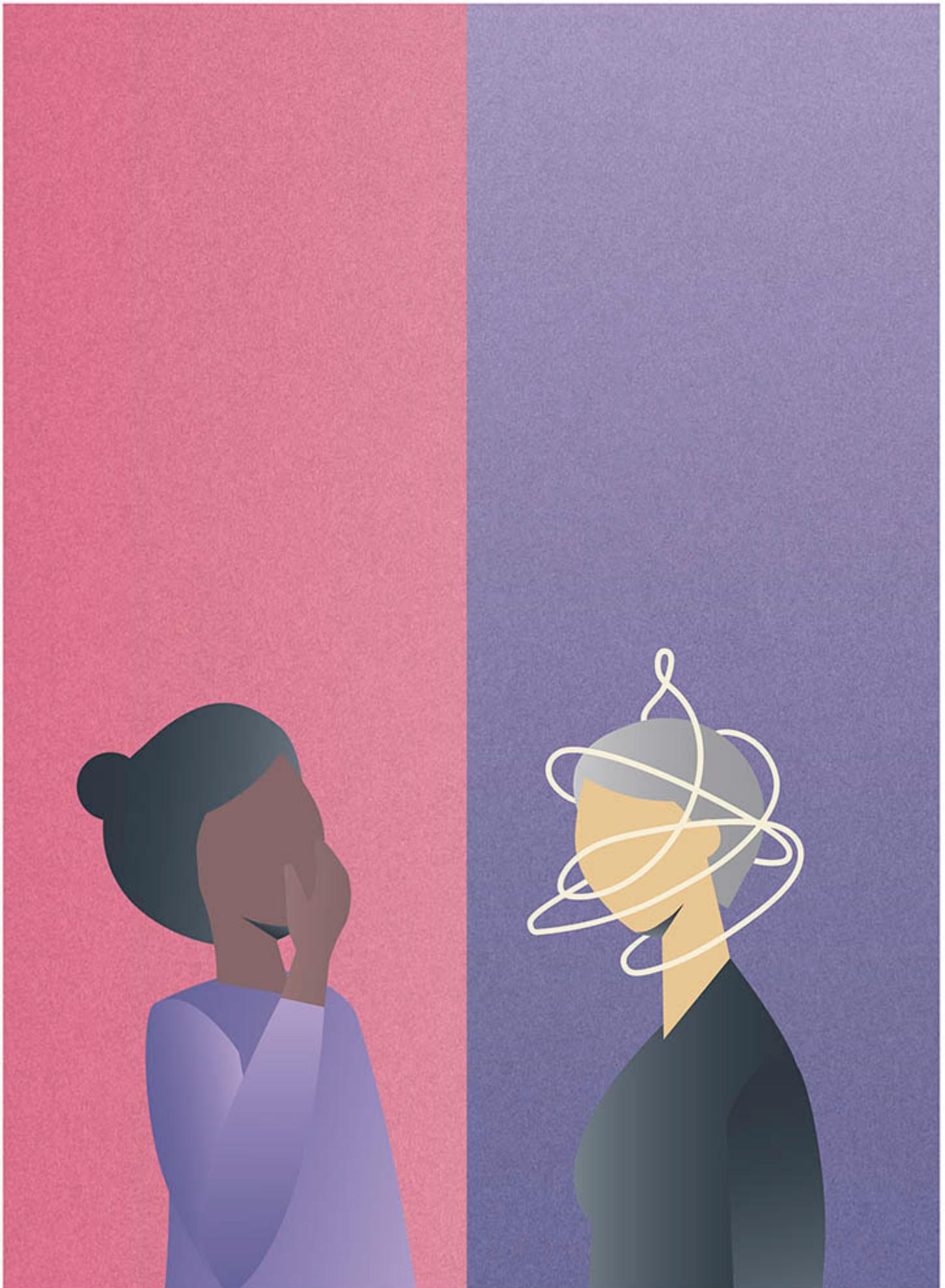
EL HIPOTÁLAMO TIENE UN ROL IMPORTANTE EN LA FASE PREMONITORIA

Se observó que la rigidez del cuello y los bostezos fueron los síntomas premonitorios más comúnmente informados en la población de los pacientes incluidos en el estudio del Dr. Güven. Los pacientes con síntomas premonitorios también informaron cefaleas más severas y la presencia de síntomas más frecuentes sin dolor de cabeza. Según la opinión del Dr. Güven, los resultados de este estudio se pueden explicar con el rol del hipotálamo en la modulación del dolor y las alteraciones en las redes complejas que involucran áreas de la corteza, el tálamo y el bulbo raquídeo. Este estudio brinda evidencia adicional sobre la prevalencia de los síntomas premonitorios en pacientes con migraña. Dichos estudios son esenciales para promover la investigación de la fase premonitoria enigmática de la migraña, que junto con los estudios recientes de imágenes del cerebro,² brindan conocimiento sobre la aparición de la migraña.

1 Güven B, Güven H, Çomoğlu SS. Migraine and Yawning. *Headache* 2018; 58:210–6.

2 Karsan N, Goadsby PJ. Imaging the Premonitory Phase of Migraine. *Front Neurol* 2020; 11:140.

3 Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. The premonitory phase: A crucial stage in migraine. *Neurologia* 2017.



SESIONES SOBRE LA
MIGRAÑA EN EAN 2020

Conocimientos de la toma de neuroimágenes en las redes del cerebro de los ataques de migraña inducidos

Los estudios de neuroimágenes han cambiado la manera en que entendemos la migraña y la cefalea en racimos, y apoyan el rol clave del cerebro en su fisiopatología.¹ La toma de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) es un procedimiento funcional de toma de neuroimágenes basado en MRI que es capaz de medir las variaciones en la actividad del cerebro detectando los cambios locales en el flujo sanguíneo.²

En el reciente 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se celebró entre el 23 y 26 de mayo de 2020, la Dra. Daniele Martinelli (Mondino National Neurological Institute Foundation in Pavia, Italia) habló en una sesión sobre "Cefalea y dolor". En su presentación titulada "Redes del cerebro en la migraña: Un estudio piloto que usó técnicas avanzadas de fMRI en ataques inducidos experimentalmente", la Dra. Martinelli habló sobre los resultados del estudio piloto más recientes en la aplicación de la técnica avanzada de fMRI para evaluar el proceso de dolor durante ataques provocados de migraña.

HAY UNA ALTA COMPLEJIDAD DE INTERACCIÓN DE RED DURANTE LA MIGRAÑA

La Dra. Martinelli expresó que la investigación actual ha identificado las diferentes estructuras involucradas en la migraña, incluso modulación del dolor en el bulbo raquídeo y el procesamiento de la información sensorial por el tálamo y la neocorteza. Sin embargo, la interacción entre estas estructuras no se entiende con claridad.

Desde la tomografía por emisión de positrones (PET) seminal de Weiller et al. en 1995,³ varios estudios de MRI han descripto las regiones principales del cerebro involucrados en las diferentes fases de la migraña.¹ La Dra. Martinelli señaló que hay una complejidad en las diferentes regiones del cerebro involucradas durante un ataque de migraña; sin embargo, estas actividades conocidas del cerebro solo capturan una sola fase de un ataque de migraña y hay una brecha en el entendimiento de la evaluación integral de este evento complejo.

UN ESTUDIO PILOTO PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DEL CEREBRO EN LA MIGRAÑA

La Dra. Martinelli explicó que el objetivo de su estudio fue evaluar la actividad del cerebro en cada fase de un ataque inducido de dolor de cabeza en personas con migraña episódica con el uso de técnicas avanzadas de fMRI. Como se describe en la literatura,⁴ se utilizó el paradigma de nitroglicerina donde una administración oral de nitroglicerina causa un ataque de migraña y el dolor solo se alivia con un fármaco antiinflamatorio una vez que los pacientes alcanzan una intensidad del dolor de 5 en una escala de 10.

De acuerdo con la Dra. Martinelli, se inscribieron 10 pacientes, 5 con migraña episódica sin aura que experimentan ataque de migraña inducido con fármaco con características clínicas y 4 sujetos sanos como controles. Los datos se analizaron con análisis de componentes basados en semillas. El efecto principal para cada fase se normalizó a su punto de referencia y se realizó una cuantificación de conectividad funcional para clasificar la diferencia más fuerte en el acoplamiento entre regiones del cerebro durante un ataque de migraña.



Un modelo del dolor que captura la actividad de fMRI de patrón dentro y a través de las regiones del cerebro puede ayudarnos a entender la base neurológica del dolor y, con suerte, encontrar un biomarcador confiable para la migraña.

Daniele Martinelli

CONECTIVIDAD FUNCIONAL ENTRE LAS REGIONES DEL CEREBRO DURANTE LA MIGRAÑA

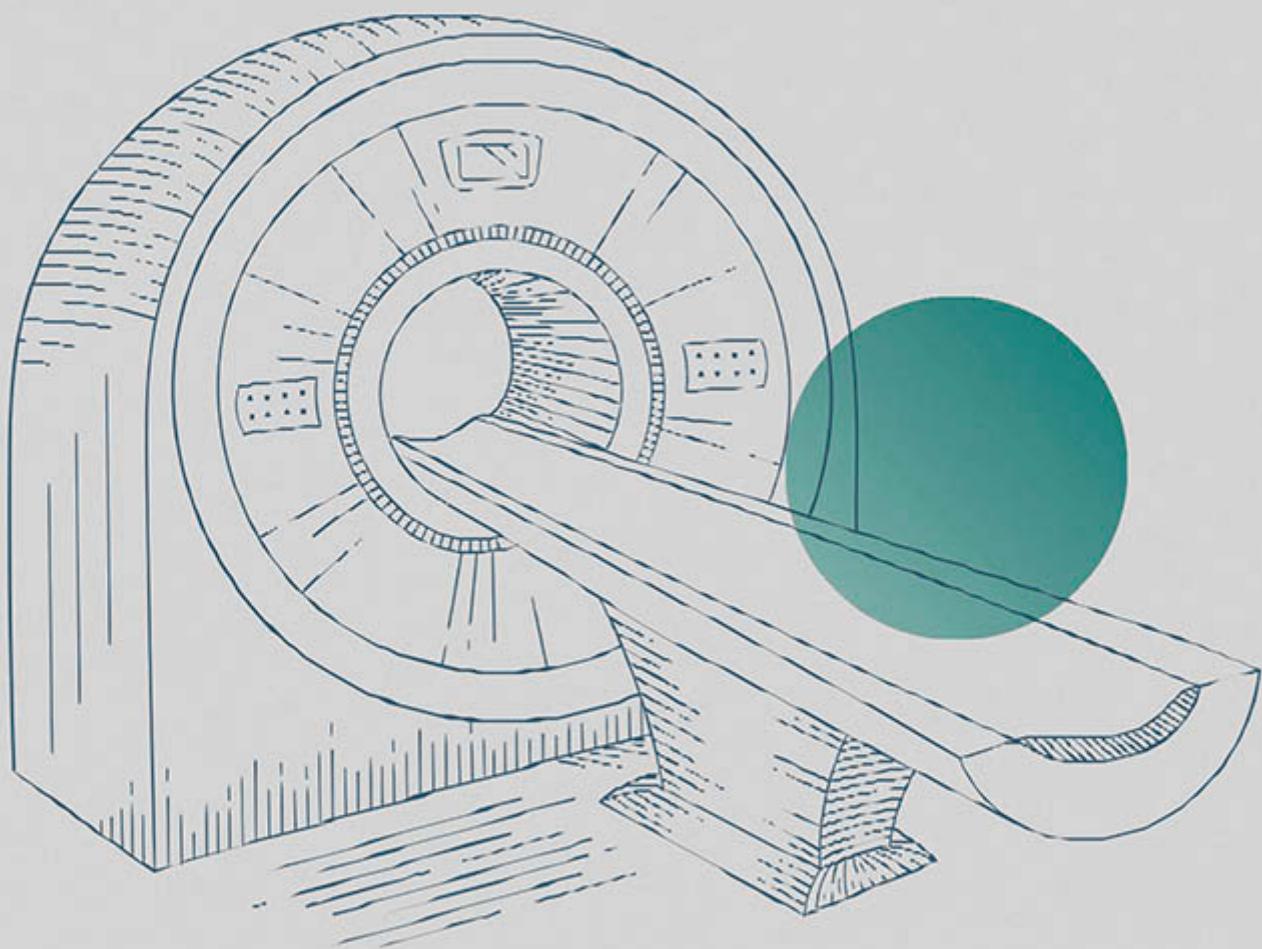
Sobre la base de los resultados de este estudio, la Dra. Martinelli concluyó que los elementos del bulbo raquídeo involucrados en los circuitos del dolor y el tálamo dependían del ciclo de la migraña y exhibían un acoplamiento funcional externo, particularmente durante la fase prodrómica.

La Dra. Martinelli también hizo hincapié en que el tálamo alteró fuertemente su acoplamiento con la corteza frontal, temporal y cerebral y, por lo tanto, mostró una mayor participación durante la fase de episodio completo. Por lo tanto, la Dra. Martinelli señaló que hay un rol clave en la interacción entre el circuito del bulbo raquídeo y el eje tálamo-hipotálamo, lo que sugiere que un ataque de migraña no está dirigido por un solo generador del bulbo raquídeo, sino más bien un proceso más complejo como una oscilación cíclica entre las redes.

fMRI EN LA INVESTIGACIÓN IDENTIFICA LAS REGIONES DEL CEREBRO PARA PERMITIR UN MEJOR CUIDADO DE LA MIGRAÑA

La Dra. Martinelli resumió que usar fMRI y un modelo del dolor para capturar la actividad del cerebro podría ayudar a dilucidar la base neurológica del dolor. De acuerdo con la Dra. Martinelli, establecer una variedad de técnicas y enfoques aclarará la firma del dolor de la migraña y ayudará a encontrar un biomarcador confiable. Estos enfoques ayudarán a abordar las necesidades de los pacientes, predecir su progresión y su respuesta a un tratamiento particular.

-
- | | |
|--|--|
| 1 Messina R, Filippi M, Goadsby PJ. Recent advances in headache neuroimaging: <i>Curr Opin Neurol</i> . 2018;31(4):379-85. | 3 Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain Stem Activation in Spontaneous Human Migraine Attacks. <i>Nat Med</i> . 1995;1(7):658-660. |
| 2 Lovati C, Giani L, Mele F, et al. Brain plasticity and migraine transformation: fMRI evidences. <i>Expert Rev Neurother</i> . 2016;16(12):1413-25. | 4 Demartini C, Greco R, Zanaboni AM, et al. Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: From animal to human and back. <i>Prog Neurobiol</i> . 2019;177:15-32. |
-



Desintoxicación por el uso excesivo de medicamentos en la migraña crónica: Respuestas en CGRP y microRNA

La migraña crónica (CM) se define principalmente por la presencia de ataques de dolor de cabeza en más de 15 días por mes durante más de 3 meses, y se relaciona con una mayor discapacidad y una reducción en la calidad de vida en comparación con la migraña episódica (EM).¹ Previamente, el uso excesivo de medicamentos se consideraba un criterio de exclusión para CM, pero las pautas actuales definen CM con o sin uso excesivo de medicamentos.¹ Durante la sesión de Presentación virtual "Cefalea y dolor" en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y 26 de mayo de 2020, la Dra. Chiara Demartini (University of Pavia, Italia) explicó sus hallazgos más recientes sobre los efectos fisiológicos de la desintoxicación por el uso excesivo de medicamentos en pacientes con CM.

CGRP Y microRNA EN LA MIGRAÑA CRÓNICA

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es uno de los mediadores principales de la patología de la migraña, involucrado en la inflamación neurogénica y la vasodilatación.² La Dra. Demartini señaló que la evidencia actual sugiere que es probable que el CGRP esté más fuertemente involucrado en la cronificación, o la progresión de la migraña episódica a la crónica. Como los estudios preclínicos han demostrado que la exposición prolongada a sumatriptán causa elevaciones en los niveles plasmáticos del CGRP,³ planteó la hipótesis de que los mayores niveles de CGRP en el sistema vascular del trigémino a través del uso excesivo de medicamentos puede agravar la cefalea.

La Dra. Demartini también señaló que microRNA, o moléculas de RNA no codificantes cortas que influyen la expresión genética, "también merecen atención". Se han informado alteraciones de la expresión microRNA durante los ataques de dolor de cabeza en pacientes con migraña, como así también en períodos sin dolor entre los ataques⁴. De acuerdo con la Dra. Demartini, los patrones de la expresión microRNA pueden ser útiles como biomarcadores de la enfermedad y predictores de riesgos individuales del dolor crónico.

LOS NIVELES DE PLASMA DEL CGRP Y DE microRNA DEL PUNTO DE REFERENCIA ESTÁN ELEVADOS EN LA MIGRAÑA CRÓNICA

La Dra. Demartini presentó datos no publicados de su grupo que examinan los niveles plasmáticos del CGRP y la expresión de dos microRNA relevantes a la migraña, miR-34a-5p y miR-382-5p, en las células sanguíneas periféricas de los pacientes con EM y los pacientes con CM con uso excesivo de medicamentos (CM-MO). En el punto de referencia, la cohorte de CM-MO tenía niveles significativamente más altos del CGRP y de ambos microRNA, en comparación con la cohorte de EM.



La disminución de estos microRNA puede ser útil para el resultado de la migraña.

Chiara Demartini

LA FRECUENCIA DEL DOLOR DE CABEZA, CGRP Y LOS NIVELES DE microRNA SE ALTERAN DESPUÉS DE LA DESINTOXICACIÓN DEL USO EXCESIVO DE MEDICAMENTOS

El grupo de la Dra. Demartini luego investigó los cambios en la frecuencia del dolor de cabeza 2 meses después de la desintoxicación en pacientes con CM-MO. De acuerdo con la Dra. Demartini, en comparación con el punto de referencia, la frecuencia del dolor de cabeza se redujo significativamente después de la desintoxicación en alrededor del 50% de los pacientes.

Luego de la desintoxicación, estos pacientes fueron estratificados en grupos de EM o CM de acuerdo con sus nuevos días con dolor de cabeza mensuales y se continuaron analizando. Los niveles del CGRP y de ambos microRNA se redujeron significativamente en pacientes en la categoría EM después de la desintoxicación, en comparación con los niveles en el punto de referencia. En contraste, los pacientes en la categoría de CM no mostraron reducciones significativas en los niveles plasmáticos del CGRP en comparación con sus niveles en el punto de referencia, mientras que aún se observaron reducciones significativas en los niveles de microRNA.

CGRP Y microRNAS PUEDEN SER POSIBLES BIOMARCADORES PARA LA MIGRAÑA CRÓNICA

Aunque los niveles plasmáticos del CGRP elevados se pueden relacionar con la activación del sistema vascular del trigémino en asociación con la migraña crónica, su rol en CM-MO aún no es claro, de acuerdo con la Dra. Demartini. En su opinión, la regulación decreciente de ambos microRNA que se observó en todos los sujetos con CM-MO brinda evidencia para una respuesta de comentarios positivos a la desintoxicación, sin importar el estado de la enfermedad. Con un análisis de regresión adicional, la Dra. Demartini espera evaluar las relaciones entre estos posibles biomarcadores y otras variables clínicas, incluso la edad, el sexo, la duración de la enfermedad y la toma del fármaco.

Cuando se le preguntó acerca de su hipótesis fisiopatológica para los microARN, la Dra. Demartini explicó que afectan la expresión de los receptores e interleucinas GABA (ácido gamma-aminobutírico). Señaló que la regulación decreciente de estos microRNA puede ser útil para los resultados de la migraña, y que sus estudios brindan evidencia fisiológica de que la alteración del uso excesivo de medicamentos puede ser importante para los pacientes con migraña crónica.

-
- | | |
|--|--|
| <p>1 Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. <i>Headache</i> 2019;59(3):306–38.</p> | <p>3 Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies. <i>Cephalgia</i> 2011;31(7):851–60.</p> |
| <p>2 Lambru G, Andreou AP, Guglielmetti M, Martelletti P. Emerging drugs for migraine treatment: an update. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> 2018;23(4):301–18.</p> | <p>4 Andersen HH, Duroux M, Gazerani P. Serum MicroRNA Signatures in Migraineurs During Attacks and in Pain-Free Periods. <i>Mol Neurobiol</i> 2016;53(3):1494–500.</p> |
-



SESIONES SOBRE LA
MIGRAÑA EN EAN 2020

La carga humanística de la migraña episódica y crónica en Francia, España y el Reino Unido

La migraña afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo como una de las condiciones de vida más incapacitantes, ocupando el segundo lugar con respecto a la cantidad de años con discapacidad de acuerdo con la Carga Global de la Enfermedad.¹ La migraña crónica (CM) se asocia con una discapacidad aún mayor y una reducción en la calidad de vida en comparación con la migraña episódica (EM).² Durante la sesión de Presentación virtual "Cefalea y dolor" en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y el 26 de mayo de 2020, el Dr. Samuel Díaz-Insa (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España) presentó sus hallazgos más recientes sobre la carga humanística de la enfermedad de la migraña episódica y crónica en Francia, España y el Reino Unido (RU).

LOS PACIENTES QUE NO TUVIERON ÉXITO CON LOS TRATAMIENTOS PREVENTIVOS EXPERIMENTAN UNA MAYOR DISCAPACIDAD

La carga de la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los pacientes con migraña que no tienen éxito con múltiples tratamientos previos es uno de los principales intereses de investigación del Dr. Díaz-Insa. Los datos anteriores han demostrado que de los pacientes que no han tenido éxito en 2 o más tratamientos preventivos anteriores, el 83% habían cancelado planes, el 59% sentían que su dolor de cabeza interfería con las actividades diarias mucho o constantemente, y el 57% carecía de energía para completar las tareas de la vida diaria.³

LA CARGA EN EL EMPLEO Y LA EDUCACIÓN PARA LOS PACIENTES EN EL RU, FRANCIA Y ESPAÑA ES SIMILAR

Sobre la base de estos hallazgos, el Dr. Díaz-Insa buscó evaluar la discapacidad y HRQoL en pacientes con EM o CM que no habían tenido éxito con 2 o más tratamientos preventivos de la migraña en el RU, Francia y España. En un estudio no intervencionista basado en una encuesta transversal basada en la web en estas regiones, los pacientes diagnosticados con EM o CM mayores de 18 años que no habían tenido éxito con 2 o más medicamentos preventivos (de 2 o más diferentes clases antes del tratamiento actual) fueron evaluados con respecto a la discapacidad y HRQoL sobre la base de las puntuaciones de EQ-5D-5L (5 niveles EuroQoL 5 dimensiones) y MIDAS (Evaluación de Discapacidad por Migraña).



El porcentaje de empleo de tiempo completo es mucho más bajo en pacientes con migraña crónica, y también su nivel educativo [en comparación con pacientes con migraña episódica].

Samuel Díaz-Insa

En las poblaciones del RU, Francia y España, el Dr. Díaz-Insa descubrió que el 70,4% de los pacientes con EM tenían un empleo de tiempo completo, a diferencia del 56,6% de los pacientes con CM, de manera consistente con las diferencias en la discapacidad. Además, a diferencia del 35,8% de los pacientes con EM, solo el 19,7% de los pacientes con CM se han graduado de la universidad. No se observaron diferencias significativas en la carga del empleo y educación entre los pacientes en el RU, Francia y España.

LA DISCAPACIDAD POR EM Y CM VARIÓ SEGÚN EL PAÍS

Los datos del Dr. Díaz-Insa también demostraron que la discapacidad, medida por MIDAS, era más severa para los pacientes con CM en comparación con pacientes con EM en la población general. Sin embargo, se estratificaron las puntuaciones entre los países: la discapacidad era más severa en España (31,6 puntos), luego en Francia (24,3 puntos) y menos severa en el RU (13,8 puntos) entre los pacientes con EM.

De manera consistente, HRQoL medido por EQ-5D-5L fue peor para los pacientes con CM en comparación con los pacientes con EM en la población general, tanto en los casos de puntuación del índice y la escala visual análoga (VAS), de acuerdo con el Dr. Díaz-Insa. Particularmente para VAS, las puntuaciones HRQoL siguieron un patrón similar que MIDAS, donde España (50,5) tuvo la puntuación más baja, seguido de Francia (53,6), y el RU con el HRQoL (70,4) más alta entre los pacientes con EM.

LAS NECESIDADES INSATISFECHAS PUEDEN SER MAYORES EN CIERTOS PAÍSES

Sobre la base de estos resultados, el Dr. Díaz-Insa concluyó que la migraña se asociaba con la discapacidad sustancial y el impacto negativo en HRQoL, los cuales fueron mayores en pacientes con CM que en aquellos con EM, y variaron según el país para los pacientes con EM. El Dr. Díaz-Insa señaló que estos resultados revelan una discapacidad sustancial relacionada con la migraña y un impacto de la migraña en HRQoL entre los pacientes que no han tenido éxito con terapias preventivas anteriores, y que las necesidades insatisfechas pueden ser mayores en ciertos países que en otros.

1 Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2018;17(11):954–76.

2 Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003;43(4):336–42.

3 Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain* 2018;19(1):115.





SESIONES SOBRE LA
MIGRAÑA EN EAN 2020

La carga individual de la migraña: La experiencia del paciente



La migraña no es solo un dolor de cabeza,
su carga va más allá del dolor.

Michel Lanteri-Minet

La cefalea es uno de los principales problemas salud pública a nivel global, y la migraña es una causa significativa de discapacidad en todo el mundo.¹ La migraña afecta todos los dominios de la vida² y se asocia con depresión y ansiedad.³ Como parte del simposio satélite sobre los "Anticuerpos monoclonales anti-CGRP y el panorama en evolución en la prevención de la migraña" en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) realizado entre el 23-26 de mayo de 2020, el Dr. Michel Lanteri-Minet (University Hospital Nice & FHU InovPain, Niza, Francia) brindó una descripción general de la carga de la migraña desde la perspectiva del paciente en su presentación "El verdadero costo de la migraña en Europa: La experiencia del paciente".

CARGA DE LA MIGRAÑA EN EUROPA

El Dr. Lanteri-Minet comenzó brindando una descripción general de estudios recientes sobre la carga de la enfermedad que demuestran que la migraña afecta a casi 1.000 millones de personas en todo el mundo,¹ lo que causa 45 millones de años de vida vividos con discapacidad.¹ En Europa, la prevalencia y la carga en la sociedad es similar,¹ con los costos sociales alcanzan los €111 mil millones.⁴ La mayor parte de los costos son indirectos,² y la migraña afecta los dominios de la vida privada, social y profesional en más de dos tercios de los pacientes.² Además, el Dr. Lanteri-Minet observó un número significativamente mayor de pacientes con migraña que informan ausentismo y presentismo en su vida laboral en comparación con los controles sin migraña.⁵

IMPACTO DE LA MIGRAÑA EN LA CALIDAD DE VIDA

También se reporta una disminución significativa de la calidad de vida para los pacientes con migraña en todas sus formas.⁵ Desde la perspectiva del paciente, la reducción en la calidad de vida puede existir entre los ataques; un cuarto de las personas con migraña no están libres de síntomas, y aproximadamente el 10-15% declaran ansiedad o evitación interictal.⁶ El Dr. Lanteri-Minet también explicó que la ansiedad y la depresión demostraron ser comorbilidades psiquiátricas de la migraña, otra faceta de la carga individual de la migraña, con cerca del 30% de los pacientes reportando ansiedad y aproximadamente el 20% informan ansiedad y depresión.⁷ Además, el Dr. Lanteri Minet declaró que la ansiedad se presenta como una consecuencia exclusiva de la comorbilidad psiquiátrica de la migraña. También comentó que esto es complejo para el paciente que experimenta los efectos psiquiátricos y emocionales de la enfermedad, y cuestionó si los efectos son aditivos o sinérgicos.

NECESIDADES INSATISFECHAS EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA.

El último aspecto importante de la carga individual de la migraña que se trató en la presentación del Dr. Lanteri-Minet fue el uso de tratamiento preventivo. Los resultados de los estudios Eurolight y FRAMIG mostraron que una muy baja cantidad de pacientes con migraña por más de cinco días al mes, usaban tratamientos preventivos (1,6-6,4%, excepto los pacientes del estudio en España),^{8,9} lo que indica que una gran proporción de pacientes con migraña son tratados de manera insuficiente. Además, en la propia experiencia del Dr. Lanteri-Minet, menos de la mitad de los pacientes con migraña crónica que fueron derivados a su departamento ya habían recibido tratamiento preventivo. Ampliando esto, el Dr. Lanteri-Minet comentó cómo las necesidades insatisfechas en la prevención de la migraña se pueden ilustrar por la tasa de discontinuación temprana que se observa para todas las clases farmacológicas, con casi la mitad de los pacientes suspendiendo el tratamiento después un mes, aproximadamente, debido a falta de eficacia o efectos secundarios.^{10,11}

MÁS QUE SOLO DOLOR DE CABEZA

En conclusión, el Dr. Lanteri-Minet reiteró que la carga individual de la migraña va más allá del dolor de cabeza, y afecta todos los aspectos de la vida individual. Cerró señalando que se necesitan tratamientos preventivos más eficaces y mejores para abordar la baja adherencia a los fármacos orales y aliviar la alta carga individual de la migraña. Después de la presentación, el Dr. Lanteri-Minet comentó que la depresión no solo es un factor de riesgo para la migraña, sino que también es una comorbilidad real, con impacto en la gravedad de la migraña y es un factor de riesgo para la cronificación de esta patología.

-
- | | |
|---|---|
| <p>1 Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. <i>Lancet Neurol</i> 2018;17:954-76.</p> <p>2 Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. <i>J Headache Pain</i> 2018;19:115.</p> <p>3 Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. <i>J Headache Pain</i> 2016;17:59.</p> <p>4 Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. <i>Eur J Neurol</i> 2012;19:703-11.</p> <p>5 Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. <i>J Headache Pain</i> 2018;19:82.</p> <p>6 Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. <i>J Headache Pain</i> 2016;17:9.</p> | <p>7 Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. <i>Pain</i> 2005;118:319-26.</p> <p>8 Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. <i>J Headache Pain</i> 2018;19:10.</p> <p>9 Lucas C, Chaffaut C, Artaz MA, Lantéri-Minet M. FRAMIG 2000: medical and therapeutic management of migraine in France. <i>Cephalalgia</i> 2005;25:267-79.</p> <p>10 Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). <i>Headache</i> 2013;53:644-55.</p> <p>11 Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. <i>Cephalalgia</i> 2017;37:470-85.</p> |
|---|---|
-

SESIONES SOBRE LA
MIGRAÑA EN EAN 2020

CGRP y fisiopatología de la migraña: Nuevos conocimientos para la prevención dirigida

La migraña es el trastorno neurológico más prevalente de todo el mundo¹ y ha sido, hasta ahora, tratado con terapias preventivas originalmente indicadas para otras enfermedades.¹ Recientemente, ha surgido el bloqueo del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como un objetivo para la prevención de la migraña.¹ Como parte del simposio satélite sobre "Anticuerpos monoclonales anti-CGRP y el panorama en evolución en la prevención de la migraña" en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23-26 de mayo de 2020, la Dra. Antoinette Maassen van den Brink (Erasmus MC, Rotterdam, Holanda) brindó una descripción general del CGRP en su presentación titulada "Fisiopatología de la migraña: Nuevos conocimientos para la prevención dirigida".

PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

La Dra. Maassen van den Brink abrió su presentación con una introducción al neuropéptido α CGRP, un vasodilatador y mensajero en las células nerviosas,² y señaló que el protagonista principal en la migraña es la isoforma α CGRP. Continuó explicando que los primeros argumentos para un rol causal del CGRP en la migraña se remontan a la década de 1980² y a los experimentos iniciales que mostraron un aumento del CGRP en la sangre durante un ataque de migraña en comparación con el período interictal.³ Los experimentos posteriores mostraron que el CGRP puede inducir dolores de cabeza similares a la migraña en pacientes con migraña.⁴ También se ha demostrado que el CGRP y su receptor se expresan abundantemente en lugares involucrados en la migraña como el sistema vascular del trigémino.⁵

NUEVOS CONOCIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Con respecto al tratamiento de la migraña, la Dra. Maassen van den Brink comentó que los tratamientos agudos se basan en la evidencia y el "estándar de oro" son los triptanes; las nuevas terapias incluyen ditanes y gepantes, estos últimos son antagonistas del receptor CGRP.^{2,6,7} Los tratamientos preventivos incluyen antihipertensivos y antiepilépticos que, casualmente, son efectivos contra la migraña.⁸ Además, los nuevos tratamientos preventivos basados en la evidencia incluyen compuestos anti-CGRP.²

BLOQUEO DEL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

La presentación pasó a elaborar sobre los antagonistas del receptor de molécula pequeña, o gepantes, que comenzaron a desarrollarse hace alrededor de 20 años, y recientemente se están desarrollando gepantes de segunda generación. Unos están en desarrollo clínico para el tratamiento profiláctico de la migraña, mientras que algunos están aprobados para el tratamiento agudo de la migraña.^{2,7} Los estudios farmacológicos de ciertos gepantes en las arterias craneales humanas brindaron evidencia para la presencia de receptores CGRP en el músculo liso de estas arterias.⁹ Según la opinión de la Dra. Maassen van den Brink, la caracterización farmacológica de los tratamientos es importante, ya que los antagonistas del receptor de molécula pequeña puede tener afinidad por los receptores de señal, lo que hace que la cuantificación de su potencia sea esencial en estos diferentes receptores.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

La Dra. Maassen van den Brink luego pasó a mencionar los anticuerpos monoclonales, que se unen al péptido α CGRP y β CGRP o el receptor del CGRP canónico.^{7,10} Presentó datos que mostraron el gran efecto de CGRP en la arteria coronaria distal, que puede ser desplazada por un anticuerpo monoclonal que actúa en el receptor del CGRP,¹¹ con un efecto más limitado sobre la arteria coronaria proximal.

EL SITIO DE ACCIÓN DE LOS GEPANTES Y LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Para abordar la pregunta de si los gepantes actúan en la periferia o en el cerebro, la Dra. Maassen van den Brink presentó investigación sobre el sitio de acción que muestra que es extracerebral o en las estructuras del cerebro fuera de la barrera hematoencefálica.¹² También señaló que el ganglio del trigémino no está protegido por la barrera hematoencefálica.¹³ Además, comentó que el sitio de acción de los anticuerpos CGRP probablemente esté fuera de la barrera hematoencefálica, e hizo hincapié en la importancia de los efectos neurovasculares del CGRP.²

¿BLOQUEAR EL PÉPTIDO O EL RECEPTOR?

La Dra. Maassen van den Brink luego explicó las consecuencias de usar anticuerpos para bloquear el péptido CGRP o el receptor del CGRP. Señaló que muchos receptores pueden ser activados por el CGRP y, a la vez, muchos otros péptidos pueden activar el receptor CGRP, lo que puede resultar en diferentes efectos terapéuticos y perfiles de efectos secundarios en diferentes anticuerpos terapéuticos.^{10,14}



POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Con respecto al bloqueo del CGRP o su receptor, la Dra. Maassen van den Brink explicó que las diferencias en el modo de acción de los tratamientos pueden influir la eficacia terapéutica y los perfiles de efectos secundarios. El CGRP y su receptor se encuentran ubicados en todo el cuerpo y participan en varios procesos fisiológicos.¹ Normalmente, el CGRP tiene un rol limitado en la fisiología típica, pero puede ser protector en los casos de hipertensión e isquemia miocárdica o cerebral.¹⁰ De acuerdo con la Dra. Maassen van den Brink, la arteria coronaria distal puede estar involucrada en el infarto de miocardio en mujeres, y como el CGRP es más importante en la arteria coronaria distal que la proximal, puede ser importante enfocarse en las mujeres al estudiar los efectos secundarios del tratamiento.

La profunda descripción general de la Dra. Maassen van den Brink sobre la fisiopatología de la migraña y el rol del CGRP aportó ideas que invitan a la reflexión sobre el desarrollo de los primeros medicamentos preventivos específicos para la migraña, basados en la evidencia.

-
- | | | | |
|---|--|----|---|
| 1 | Deen M, Correnti E, Kamm K, et al. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. <i>J Headache Pain</i> 2017;18:96. | 9 | Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, et al. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. <i>Cephalalgia</i> 2010;30:1233-40. |
| 2 | MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM, van den Maagdenberg A. Calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies: an exciting avenue for migraine treatment. <i>Genome Med</i> 2018;10:10 | 10 | MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. <i>Trends Pharmacol Sci</i> 2016;37:779-88. |
| 3 | Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. <i>Ann Neurol</i> 1990;28:183-7. | 11 | Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA, et al. Characterisation of vasodilatory responses in the presence of the CGRP receptor antibody erenumab in human isolated arteries. <i>Cephalalgia</i> 2019;39:1735-44. |
| 4 | Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. <i>Cephalalgia</i> 2002;22:54-61. | 12 | Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohórquez S, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C] MK-4232. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 2013;347:478-86. |
| 5 | Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. <i>Pharmacol Ther</i> 2012;136:319-33. | 13 | Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen TB, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. <i>Brain Res</i> 2015;1600:93-109. |
| 6 | Tfelt-Hansen PC. Triptans and ergot alkaloids in the acute treatment of migraine: similarities and differences. <i>Expert Rev Neurother</i> 2013;13:961-3. | 14 | Hay DL, Walker CS, Gingell JJ, Ladds G, Reynolds CA, Poyner DR. Receptor activity-modifying proteins; multifunctional G protein-coupled receptor accessory proteins. <i>Biochem Soc Trans</i> 2016;44:568-73. |
| 7 | de Vries T, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. <i>Pharmacol Ther</i> 2020. | | |
| 8 | Demaagd G. The pharmacological management of migraine, part 2: preventative therapy. <i>P t</i> 2008;33:480-7. | | |
-

SESIONES SOBRE LA
MIGRAÑA EN EAN 2020

Necesidades insatisfechas del tratamiento de la migraña: la perspectiva del paciente

Se ha demostrado que la adherencia del paciente a los tratamientos preventivos orales de la migraña es inferior al 30% a los seis meses, y se reduce a menos del 20% a los 12 meses.¹ Más del 70% de personas con migraña seleccionaron "falta de eficacia y tolerabilidad/seguridad" como la razón para suspender o cambiar de tratamiento preventivo.² Desde el punto de vista del paciente, el tratamiento preventivo eficaz para la migraña sigue siendo una necesidad insatisfecha, lo que resulta en una pobre adherencia al tratamiento.² En el reciente 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y el 26 de mayo de 2020, la Sra. Caitlin Thomas (Evidera, Reino Unido) presentó un ePoster sobre los resultados de un estudio de *focus group* sobre la perspectiva del paciente y la valoración del tratamiento preventivo de la migraña.

Se realizaron nueve *focus group* presenciales diferentes en el Reino Unido, los Estados Unidos y Alemania. La Sra. Thomas explicó que los participantes fueron guiados a través de una entrevista semiestructurada de tres partes con un debate abierto inicial sobre la experiencia de los participantes con el tratamiento preventivo de la migraña, una sesión práctica de prueba de dispositivos y un debate interactivo de calificación. Se entregaron cinco dispositivos de demostración sin marca —dos jeringas prellenadas y tres autoinyectores— a los participantes.

La Sra. Thomas comenzó presentando los resultados del estudio, y empezó con las características de la población. De los 47 participantes en total, 28 eran personas con migraña episódica y 19 con migraña crónica. Los pacientes describieron haber tomado los siguientes tratamientos preventivos para la migraña en los últimos cinco años: antiepilépticos (43%), antidepresivos (36%), beta bloqueantes (36%) y anticuerpos monoclonales dirigidos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (11%). Las cuatro áreas principales del debate identificadas por los autores de este estudio fueron la experiencia con el tratamiento, las expectativas del tratamiento, preocupaciones con respecto al tratamiento y características del dispositivo.

EL TRATAMIENTO PREVENTIVO QUE REDUCE LA FRECUENCIA Y LA SEVERIDAD DE LA MIGRAÑA SE JUSTIFICA

La Sra. Thomas enumeró los temas clave que debatieron los pacientes dentro de la experiencia, expectativas y áreas de preocupación con respecto al tratamiento. Los síntomas informados de la migraña incluyeron hipersensibilidad, fatiga y trastornos visuales. La Sra. Thomas hizo hincapié sobre la incapacidad de realizar actividades diarias durante un episodio de migraña. En los nueve *focus group*, los participantes describieron la necesidad de un tratamiento preventivo para reducir la frecuencia y la intensidad de los episodios de migraña. Además, los pacientes esperaban que el tratamiento brindara un alivio de los síntomas y una mejora en la calidad de vida. La Sra. Thomas también hizo hincapié en el deseo de los pacientes de tener menos efectos secundarios. También se señaló que las preocupaciones de los pacientes con respecto al tratamiento se centraban en los efectos secundarios físicos, psicológicos y relacionados con el fármaco, y resaltó cómo los efectos secundarios que afectan las funciones cognitivas interferían con el trabajo y la escuela y obstaculizaban las interacciones sociales.

LA FACILIDAD DE MANEJO Y ADMINISTRACIÓN ES IMPORTANTE PARA LOS DISPOSITIVOS DE AUTOINYECCIÓN

El estudio también identificó seis subcategorías cuando los pacientes describieron las características del dispositivo: facilidad de manejo, administración/preparación, aguja, confirmación de dosis, tiempo de inyección y portabilidad. La Sra. Thomas comentó que los participantes del estudio consideraron valiosos los dispositivos de fácil manejo y administración. Otros indicadores de la valoración del dispositivo incluyeron la visibilidad de la aguja, el ángulo de inyección y el pellizco de la piel antes de la inyección. El ePoster mencionó además que se preferían tiempos de inyección cortos (3 segundos) a tiempos de inyección más largos (15 segundos), y que se consideraba preferible un tamaño de empaque pequeño del dispositivo cuando se trata en el contexto de viaje y almacenamiento.

La Sra. Thomas concluyó a partir del estudio que los pacientes sienten que existe una necesidad insatisfecha de tratamientos preventivos eficaces para la migraña. En su opinión, las personas con migraña considerarían un tratamiento preventivo autoinyectable que sea efectivo y ofrezca un buen perfil de seguridad.

-
- 1 Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478–488.
 - 2 Ford JH, Jackson J, Milligan G, et al. A Real World Analysis of Migraine: A Cross Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. *Headache* 2017;57(10):1532–1544.
-



SESIONES SOBRE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

Potenciar la recuperación funcional neuronal en EM

La esclerosis múltiple (MS) generalmente se ve como una enfermedad de la mielina que también puede exhibir pérdida axonal y la consiguiente pérdida de comunicación entre las neuronas, lo que lleva a efectos como el deterioro cognitivo.¹ Para combatir esto, la plasticidad sináptica se ve como un mecanismo compensatorio por el cual se puede restaurar la comunicación entre las neuronas, minimizando así los efectos de este tipo de daño neuronal.² Como parte del simposio temático sobre la promoción de la reparación estructural y recuperación funcional en EM en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y 26 de mayo de 2020, el Profesor Diego Centonze (IRCSS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli, Italia) brindó una descripción general sobre la recuperación de la función neuronal a través de la potencialización a largo plazo (LTP)—una forma de plasticidad sináptica—y cómo el ejercicio y la administración farmacológica pueden mejorar la LTP.

EJERCICIO Y LTP EN LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL

El Prof. Centonze comenzó su presentación explicando que la LTP es la forma más estudiada de la plasticidad sináptica, que posiblemente puede minimizar los efectos del daño neurológico y prevenir la discapacidad clínica en pacientes con EM.² Continuó diciendo que si bien las modificaciones del estilo de vida como el ejercicio favorecen la remodelación y plasticidad sináptica, ciertas intervenciones farmacológicas (por ej., bloqueo de los receptores de N metil-D-aspartato [NMDA]) también pueden prevenir la plasticidad inducida por el entrenamiento³ e interrumpir cualquier compensación clínica del daño de la EM.⁴

MEJORA FARMACOLÓGICA DE LA LTP Y RECUPERACIÓN FUNCIONAL

El Prof. Centonze elaboró sobre los detalles de la LTP, también aclaró que hay 3 tipos de receptores responsables para la inducción de la LTP: Receptores de NMDA, cannabinoides CB1 y dopamina. Para elaborar sobre cada tipo y sus efectos, explicó que: La mejora farmacológica de la señalización del receptor NMDA con aspartato D—que se comercializa como un suplemento alimentario— aumenta la LTP sináptica, la formación de la columna y el volumen de la materia gris,⁵ y aumenta la plasticidad sináptica en EM;⁶ el ejercicio estimula la LTP a través de receptores de cannabinoides CB1 e individuos con mutaciones genéticas en este receptor muestran LTP deteriorada;⁷ y un bloqueo —farmacológico⁸ o genético⁹—del receptor de dopamina eliminará la LTP. Además, los niveles bajos del gen factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) perjudican LT en humanos.¹⁰

OPORTUNIDADES PARA LA INDUCCIÓN DE LA LTP EN EL TRATAMIENTO DE REHABILITACIÓN

Tras proporcionar una descripción general de cómo la inducción de la LTP se manifiesta en la recuperación y tratamiento de EM, el Prof. Centonze señaló que la "discapacidad clínica en EM y otros trastornos neurológicos se presenta cuando se agota la reserva de plasticidad sináptica (LTP) de las neuronas supervivientes y esa rehabilitación ejerce beneficios clínicos al preservar o mejorar la reserva del cerebro de plasticidad sináptica (LTP)". Sugirió que las "intervenciones farmacológicas dirigidas a mejorar la señalización del receptor de NMDA, Canabinoides y dopamina y la liberación de BDNF podría mejorar los efectos beneficiosos del tratamiento de rehabilitación en pacientes con EM al favorecer la plasticidad sináptica". A pesar de que estas opciones posiblemente benefician a ciertos pacientes con EM, el Prof. Centonze recordó que vienen con algunas advertencias. Advirtió que la "LTP también puede verse afectada por inflamación aguda y planteó la posibilidad de que el tratamiento eficaz con fármacos que modifican la enfermedad (DMD) podría afectar favorablemente los efectos de la rehabilitación".



-
- 1 Haines JD, Inglese M, Casaccia P. Axonal damage in multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med* 2011;78:231-43.
 - 2 Mori F, Kusayanagi H, Nicoletti CG, Weiss S, Marciani MG, Centonze D. Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:451-7.
 - 3 Schwenkreis P, Witscher K, Pleger B, Malin JP, Tegenthoff M. The NMDA antagonist memantine affects training induced motor cortex plasticity--a study using transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci* 2005;6:35.
 - 4 Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009;72:1630-3.
 - 5 Errico F, Nistico R, Di Giorgio A, et al. Free D-aspartate regulates neuronal dendritic morphology, synaptic plasticity, gray matter volume and brain activity in mammals. *Transl Psychiatry* 2014;4:e417.
 - 6 Nicoletti CG, Monteleone F, Marfia GA, et al. Oral D-Aspartate enhances synaptic plasticity reserve in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020;26:304-11.
 - 7 Mori F, Ljoka C, Nicoletti CG, et al. CB1 receptor affects cortical plasticity and response to physiotherapy in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e48.
 - 8 Huang YY, Kandel ER. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2446-50.
 - 9 Centonze D, Grande C, Saulle E, et al. Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2003;23:8506-12.
 - 10 Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008;586:5717-25.
-

SESIONES SOBRE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

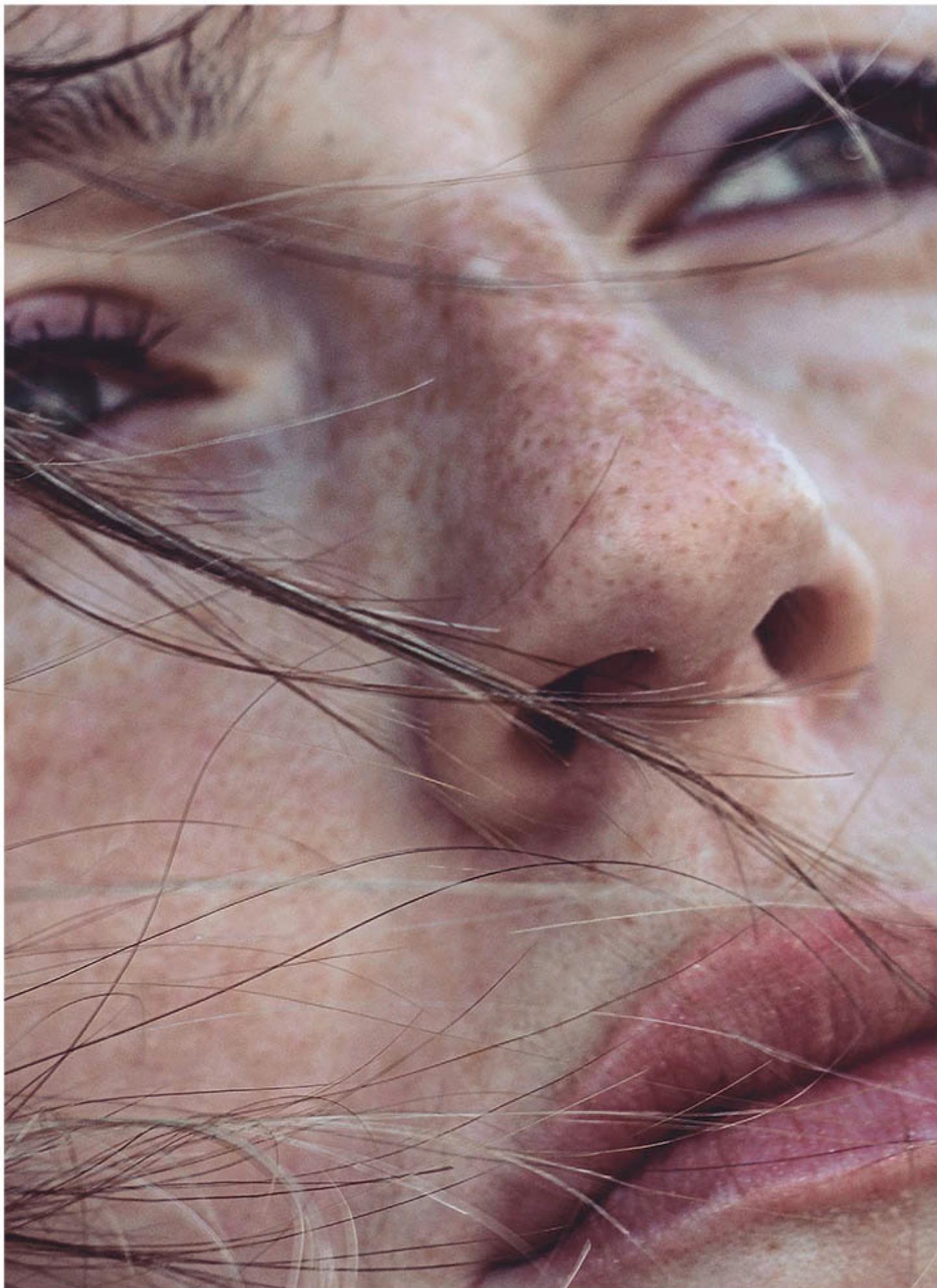
Ver la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) se puede diagnosticar mediante el uso de escanografía cerebral que revela las áreas del cerebro afectadas por la pérdida de mielina, llamada lesiones, al "mirar" dentro del cerebro. Estas técnicas de toma de imágenes del cerebro también se utilizan en el contexto de estudios clínicos para evaluar los efectos terapéuticos de la evolución de la enfermedad. Como parte del simposio temático sobre la promoción de la reparación estructural y recuperación funcional en EM en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y el 26 de mayo de 2020, el Profesor Benedetta Bodini (Sorbonne University, París, Francia) brindó una descripción general de varias técnicas de toma de imágenes que se utilizaron para evaluar la remielinización y neuroprotección como un medio para acercarse lo más posible a la biología de la enfermedad.

VER LA PÉRDIDA DE MIELINA: TÉCNICAS DE MRI Y PET PARA EL ANÁLISIS DE LA LESIÓN DE MIELINA

Un paso crítico para evaluar los procesos de la remielinización y neuroprotección después del tratamiento de la EM es el uso de técnicas de toma de imágenes de alta definición. La Prof. Bodini brindó una descripción general de las técnicas de toma de imágenes actuales —toma de imágenes por resonancia magnética (MRI) y tomografía por emisión de positrones (PET)—en el entorno clínico de EM para analizar la dinámica de las lesiones.

La Prof. Bodini luego introdujo cuatro técnicas de toma de imágenes comunes que se utilizan en el análisis de lesiones de EM: transferencia de magnetización no homogénea (ihMT), toma de imágenes por difusión ponderada (DWI), toma de imágenes por fracción de agua de mielina, y toma de imágenes por susceptibilidad ponderada. Según la opinión del Prof. Bodini, el problema principal de las técnicas de toma de imágenes basadas en MRI para determinar la dinámica de las lesiones de mielina es la baja especificidad a la mielina, aunque ihMT tiene una sensibilidad alta a la mielina¹ y una fuerte correlación con las puntuaciones clínicas. Por el contrario, la PET, mediante el uso de trazadores radiomarcados que se unen a la mielina, permite una especificidad mucho mayor.



La Prof. Bodini explicó que con el correr de los años, se han desarrollado muchos trazadores radiomarcados para unirse específicamente a la mielina. Utilizando estos trazadores específicos para analizar el cerebro del paciente con EM, informó observar cambios dinámicos en la desmielinización y la remielinización con el transcurso del tiempo. El potencial de remielinización es esencial para determinar la evolución y la discapacidad de la enfermedad.² De acuerdo con la Prof. Bodini, a pesar de la baja resolución y los costos altos, la PET es la mejor opción posible de la técnica de toma de imágenes de mielina debido a su especificidad a la mielina, y se debería utilizar como una herramienta de validación para nuevas técnicas de MRI.

VER LA NEUROPROTECCIÓN: TÉCNICAS DE MRI Y PET PARA LA POSIBLE NEUROPROTECCIÓN

Existen diferentes técnicas de MRI y PET disponibles para evaluar la posible neuroprotección en el contexto de la EM, que la Prof. Bodini explicó en detalle. La atrofia de todo el cerebro es el método más utilizado para medir la posible neuroprotección porque es fácil de implementar y se correlaciona con las puntuaciones clínicas/cognitivas del paciente. Sin embargo, de acuerdo con la Prof. Bodini, carece de especificidad y no es adecuado para detectar los efectos de neuroprotección tempranos. En cambio, cree que la atrofia talámica podría ser un criterio de valoración de MRI principal para los ensayos de fase II, ya que muestra una disminución de volumen constante en los subtipos clínicos de EM, es sensible a las fases tempranas de la enfermedad, a pesar de que requiere muestras de mayor tamaño.^{3,4} También es relevante para este tema la toma de imágenes de atrofia de la médula espinal que es muy similar a la toma de imágenes de atrofia talámica, que describió la Prof. Bodini. Siguió explicando que las técnicas basadas en DWI pueden evaluar de manera cuantitativa la densidad axonal y puede ser valioso en el contexto de los estudios clínicos, aunque puede ser difícil de medir axones de diámetro pequeño. Además, mencionó que el desarrollo de trazadores específicos de la neurona (es decir, 11C Flumazenil y 11C UCB-J) han permitido el uso de PET, además de la toma de imágenes MRI, para evaluar el daño neuronal.

NUEVAS TÉCNICAS PARA VER LA NEURODEGENERACIÓN

De acuerdo con la Prof. Bodini, un punto de inflexión en el estudio de EM será la habilidad de tomar imágenes de los mecanismos clave que conducen a la neurodegeneración. Se ha demostrado que la desregulación de energía es uno de esos mecanismos clave y actualmente, existen algunas técnicas de toma de imágenes que abordan esta desregulación. Además, ahora es posible tomar imágenes de otros mecanismos que llevan a la neurodegeneración en el contexto de EM, como la activación de la célula inmune nata.^{2,5}

La Prof. Bodini concluyó su presentación señalando que la toma de imágenes por MRI y PET se debe usar en los estudios clínicos de fase II que evalúan los tratamientos de promielinización y neuroprotección en la EM. Piensa que la medición de los resultados futuros del tratamiento de la EM incluirá técnicas de toma de imágenes de los mecanismos de neurodegeneración, mientras que la PET debe usarse para validar secuencias únicas de MRI o una combinación de múltiples medidas de MRI para mejorar la especificidad de MRI para mielina y neuronas.

-
- 1 Duhamel G, Prevost VH, Cayre M, et al. Validating the sensitivity of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) MRI to myelin with fluorescence microscopy. *Neuroimage* 2019;199:289-303.
 - 2 Bodini B, Veronese M, Garcia-Lorenzo D, et al. Dynamic Imaging of Individual Remyelination Profiles in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2016;79:726-38.
 - 3 Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013;80:210-9.
 - 4 Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol* 2018;83:223-34.
 - 5 Bodini B, Stankoff B. PET is necessary to make the next step forward in understanding MS pathophysiology - Yes. *Mult Scler* 2019;25:1086-7.
-

SESIONES SOBRE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

Terapia de células madres en la esclerosis múltiple



Pensamos que el reemplazo de tejido era la única forma de utilizar el enfoque terapéutico de células madre, pero pudimos demostrar que había otra forma de promover la regeneración de tejido.

Gianvito Martino

TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El uso de la terapia con células madre en la esclerosis múltiple (EM) ha sido una tarea difícil debido a la complejidad de la enfermedad y sus propiedades multifocales. Tradicionalmente, las células madre se inyectan específicamente en el área afectada, como en el caso de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo. Como parte del simposio sobre la promoción de la reparación estructural y recuperación funcional en EM en el 6° Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y 26 de mayo de 2020, el Profesor Gianvito Martino (Università Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia) brindó una descripción general de la historia del trasplante de células madre y el recorrido de la terapia de células madre en EM.

DE LA DESCRIPCIÓN GENERAL HISTÓRICA A LA TERAPIA MODERNA DE LA CÉLULA MADRE

El Prof. Martino brindó descripción general histórica del trasplante de cerebro con la mención de un exitoso injerto cerebral realizado por Gilman Thompson en 1890. Continuó destacando los logros a lo largo de las décadas que conducen a la reintegración funcional de las células neuronales en animales y humanos.

El Prof. Martino explicó que las técnicas de trasplante tempranas eran complicadas, y solo con los avances tecnológicos para obtener células madre de diferentes tejidos y derivarlas en múltiples tipos de células fue posible usar las células madre como una terapia real.

USO DE CÉLULAS MADRE EN EM

La EM es una enfermedad compleja para tratar a través de la terapia de células madre; no hay una sola región afectada por la EM, explicó el Prof. Martino, ya que la enfermedad tiene una patología multifocal. De manera consistente con esto, considera que hay cuatro cualidades de la "terapia de oro" de la EM: Especificidad, que sea dirigida, flexibilidad y que sea de grado clínico (es decir, fácil de usar).

Al tratar de aplicar la "terapia de oro", el grupo del Prof. Martin realizó varios estudios que inyectaron células madre neurales en la sangre o el líquido cefalorraquídeo (CSF) de los modelos animales con EM. En estos estudios, se observó que las células madre podían detectar inflamación y migrar al cerebro, donde la mayoría permanecía sin diferenciar. Pero en ciertas condiciones, se diferenciarían en oligodendrocitos y neuronas mielinizadas. Continuó explicando que estas células madre neurales migradas pueden "decidir" qué acción tomar dependiendo del microambiente que encuentran.

EL EFECTO NO ESPECÍFICO

De acuerdo con el Prof. Martino, la inflamación es el impulsor del efecto no específico: la prevención y la reparación del daño del tejido a través del trasplante de células progenitoras neurales (NPC) no diferenciadas que secretan factores de neuroprotección.¹ El microambiente también tiene un rol importante en el efecto no específico en los modelos animales con EM, ya que instruye a las células madre neurales que respondan en la forma requerida.²



PASAR A ESTUDIOS CLÍNICOS

El Prof. Martino compartió los resultados de su equipo de los estudios preclínicos en modelos de ratones que han sugerido que la administración de células madre neurales intratecales es el mejor opción de administración de tratamiento³ y que las moléculas de adhesión y los receptores de quimiocinas son el mecanismo subyacente por el cual las células administradas llegan al área de inflamación.⁴ En 2017, su equipo comenzó estudios clínicos que usaban células madre neurales seleccionadas, con pacientes progresivos con menos de 20 años de enfermedad. De acuerdo con el Prof. Marino, los pacientes con la dosis más alta exhibieron el efecto no específico y su ambiente CFS cambió de proinflamatorio o antiinflamatorio.

LOS CAMBIOS EN EL PARADIGMA DE LA TERAPIA DE CÉLULAS MADRE AFECTAN LA TERAPIA DE LA EM

Reflexionando sobre la historia de la terapia de células madre hasta la fecha, el Prof. Martino considera que ha habido un cambio en el paradigma de la terapia de células madre de la terapia de reemplazo de tejido a la terapia con "secretoma", donde las células madre secretan moléculas inmunomoduladoras y factores tróficos que apoyan la recuperación de lesiones. Este cambio ha llevado a nuevos enfoques en la terapia de la EM.

-
- | | | | |
|---|--|---|--|
| 1 | Martino G, Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. <i>Nat Rev Neurosci</i> 2006;7:395-406. | 3 | Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. <i>Nature</i> 2003;422:688-94. |
| 2 | Laterza C, Merlini A, De Feo D, et al. iPSC-derived neural precursors exert a neuroprotective role in immune-mediated demyelination via the secretion of LIF. <i>Nat Commun</i> 2013;4:2597. | 4 | Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, et al. Neurosphere rederived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. <i>Nature</i> 2005;436:266-71. |
-

SESIONES SOBRE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

Planificar y manejar el embarazo en EM: Un enfoque basado en el trabajo en equipo



La EM en sí misma no es "prohibitiva" para el embarazo, pero es muy importante planificar cada paso con anticipación. Esto es muy tranquilizador no solo para la mujer, sino también para su(s) neurólogo(s). Porque tener un plan es ayudar a enfrentar el miedo a lo desconocido, que es lo peor.

Letizia Leocani

Si bien históricamente no se recomendaba el embarazo para las pacientes con esclerosis múltiple (EM), un estudio crucial en 1998 informó un cambio medible en las tasas de recaída de EM durante y después del embarazo.¹ Desde entonces, en combinación con nuevos fármacos que modifican la enfermedad (DMD), "ha aumentado la demanda de más conocimiento, y se hizo evidente que debemos aprender más sobre cómo manejar el embarazo en pacientes con EM", señaló la Profesora Leocani (Vita Salute San Raffaele University, Italia) en su presentación "Embarazo en EM" en el 6° Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y 26 de mayo de 2020.

LA EVOLUCIÓN DE LOS DEBATES SOBRE EL EMBARAZO Y EM

"El embarazo en EM es un tema candente porque afecta a la mayoría de mujeres jóvenes en el momento más pleno de sus vidas, incluso en el trabajo, vida social y la planificación familiar", señaló la Prof. Leocani, mientras explicó que los debates y la investigación en torno a este tema han surgido en los últimos 20 años. Como el embarazo en EM a menudo se puede planificar, la Prof. Leocani conceptualiza el embarazo en el panorama actual de la EM como un plan basado en trabajo en equipo y un esfuerzo de manejo de la mujer y de su(s) neurólogo(s).

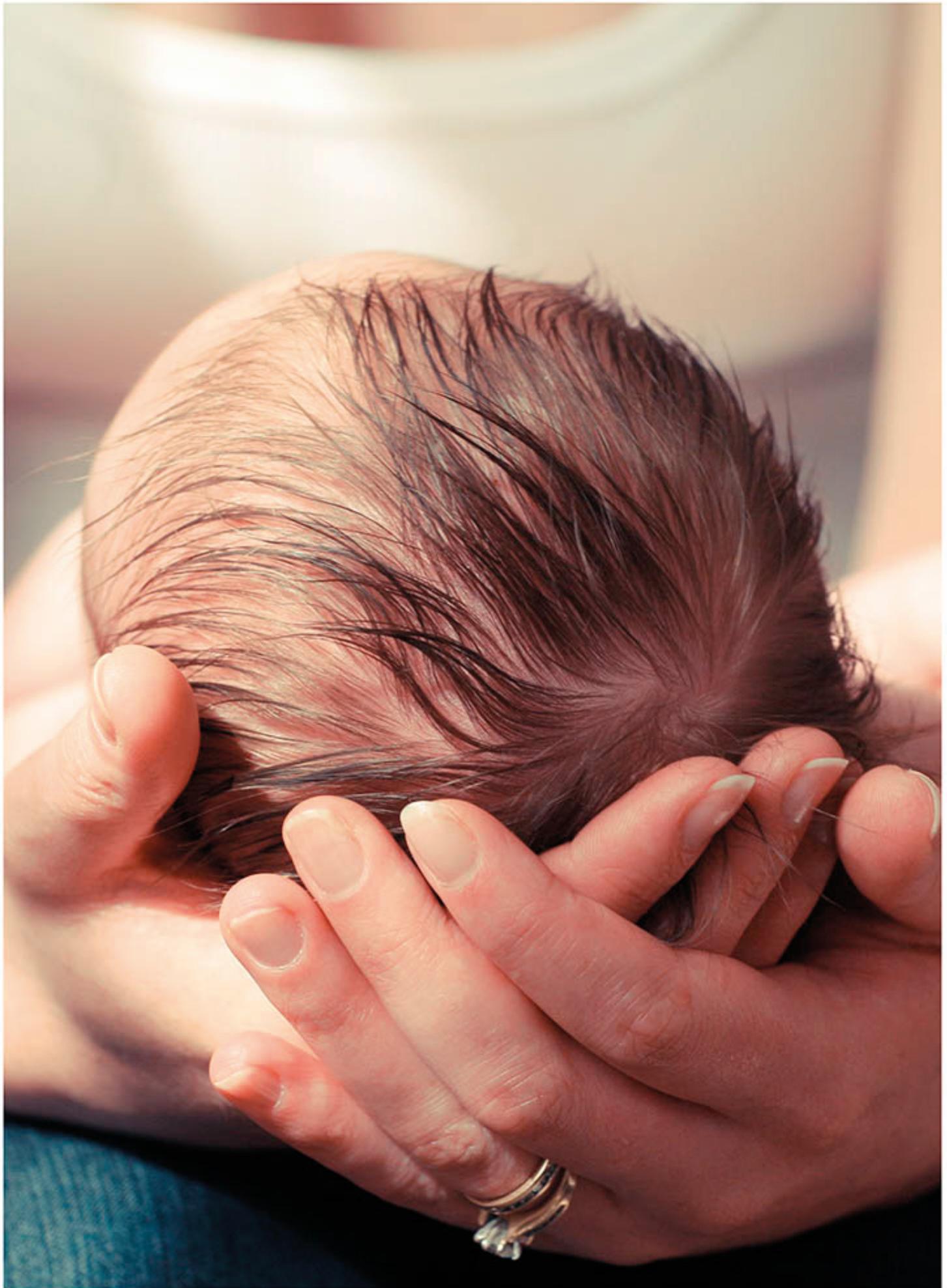
PREGUNTAS PARA HACER ANTES DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO

La Prof. Leocani señaló que, para las pacientes, "lidiar con EM y las ganas de tener hijos plantea muchas preguntas" y, por lo tanto, es importante que los médicos clínicos planifiquen con anticipación y sean proactivos, inicien conversaciones sobre el embarazo poco después del diagnóstico de EM "porque esto tiene un impacto en nuestro manejo de la enfermedad en sí". La EM interfiere en las elecciones de las mujeres de tener hijos, ya que el 30-35% de las mujeres evitaron o demoraron el embarazo por razones relacionadas con la EM en un estudio.² La Prof. Leocani explicó que las razones iban desde discapacidad, miedo y preocupaciones sobre el tratamiento, hasta escepticismo sobre la herencia de la enfermedad. Expresó que la evidencia más reciente debe empoderar a las mujeres a tomar cada vez más decisiones personales y libremente sobre la base de la confianza, conocimiento y manejo.

Sin embargo, "idealmente todos los embarazos deben ser planificados, pero la realidad es que no siempre es el caso", admitió la Prof. Leocani, y recomendó que el riesgo a la recaída posparto, los efectos del embarazo en la progresión y el curso de la enfermedad, los posibles cambios al curso de tratamiento con DMD, los riesgos del tratamiento de fertilidad y los riesgos de la exposición fetal a DMD son preguntas que se deben tratar temprano con las mujeres en edad reproductiva con EM.

EQUILIBRAR LOS RIESGOS AL CONSIDERAR EL TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO, PARTO, POSPARTO Y LACTANCIA

En última instancia, al considerar el embarazo, las pacientes y los médicos clínicos deben elaborar un plan que tenga en cuenta un equilibrio entre brindar tratamiento de la EM (lo que implica los posibles riesgos para el bebé) y no tratar (lo que implica posibles riesgos para la madre y su curso de enfermedad), según la opinión de la Prof. Leocani. Se refirió a las pautas británicas recientemente actualizadas para algunas de las opciones actuales de tratamiento y sus riesgos.³



La Prof. Leocani hizo hincapié que, si bien el embarazo y el parto para las pacientes con EM no son un riesgo en sí mismos, los riesgos de la recaída posparto son una realidad, ya que una reducción del 70% en las tasas de recaída en el tercer trimestre seguido por un rebote como la tendencia posparto a un aumento 3 veces de recaída—si no se trata—es "definitivamente una fase muy delicada para las mujeres con EM". Hizo hincapié en que los neurólogos deben estar preparados y tener un plan durante o incluso antes del embarazo, ya que las recaídas posparto se relacionan con una progresión de discapacidad a largo plazo.⁴ La relación entre la lactancia y el riesgo de recaída aún no es clara para la Prof. Leocani, pero siente que hay muchas vías para tratar la EM durante la lactancia según el caso.

UN ENFOQUE BASADO EN EL TRABAJO EN EQUIPO PARA LA PLANIFICACIÓN Y EL MANEJO

La Prof. Leocani cerró señalando que "no estamos solos, somos un equipo, y juntos podemos manejar este complejo problema que involucra la relación, no solo involucra a la mujer y a su hijo, sino también muchos especialistas que trabajan juntos", lo que insta a una planificación cuidadosa y atenta entre las mujeres con EM y sus médicos clínicos cuando conversan abiertamente sobre todas las opciones disponibles de tratamiento.

-
- | | |
|---|--|
| <p>1 Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. <i>N Engl J Med</i> 1998;339(5):285–91.</p> | <p>3 Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. <i>Practical Neurology</i> 2019;19(2):106–14.</p> |
| <p>2 Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). <i>Mult Scler</i> 2013;19(3):351–8.</p> | <p>4 Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2014;85(8):845–50.</p> |
-



SESIONES SOBRE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

Las células "olvidadas" en la esclerosis múltiple



Las microglía no están entre las "otras células", sino que son uno de los tipos de células principales de interés para tratar de entender la fisiopatología de la EM, y también como un importante objetivo terapéutico de la EM.

Sarah Starossom

Las células microglía son vitales en el desarrollo del cerebro embrionario y desempeñan un rol en el sistema nervioso central (SNC) del adulto durante el mantenimiento y defensa inmunitaria, lo que las hace relevantes en el contexto de la esclerosis múltiple (EM). Como parte del taller enfocado en temas sobre la emergente importancia de las "otras células" en la EM en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y el 26 de mayo de 2020, la Dra. Sarah Starossom (Institute of Medical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Alemania) brindó una descripción general de la génesis de las células microglía y su rol en los cerebros de los pacientes sanos y con EM.

ROLES DE LAS MICROGLÍA DURANTE EL DESARROLLO

La Dra. Starossom comenzó su presentación con una introducción a la génesis de las células microglía, señalando que las microglía provienen de macrófagos del saco vitelino y colonizan el cerebro durante el desarrollo embrionario. Continuó explicando que las microglía se involucran en muchos aspectos del desarrollo del cerebro, como la neurogénesis, la migración neural, oligodendrogénesis,¹ y en el cerebro adulto, componen el 10% de las células del SNC. Afirmó que las microglía son los macrófagos residentes del SNC, y funcionan en la defensa inmunitaria y mantenimiento del SNC. Específicamente, sus roles incluyen poda sináptica, vigilancia de tejidos y fagocitosis, desarrollo neural y ayuda en la mielinización de oligodendrocitos. Aclaró a la audiencia que las microglía y macrófagos son dos poblaciones de células transcripcionalmente diferentes a pesar del hecho que, en la EM, los macrófagos ingresan al cerebro y asumen una morfología similar y expresan marcadores similares para las microglía activadas.

ROLES DE LAS MICROGLÍA EN LA ENFERMEDAD: EJEMPLOS DE TRATAMIENTO

Las microglía en el cerebro humano son heterogéneas y forman grupos diferentes en cerebros sanos y con EM,² señaló la Dra. Starossom mientras explicaba el rol de las microglía en la enfermedad. Señaló que las microglía activadas están presentes en los sitios de desmielinización y daño axonal y se correlacionan con la gravedad de la lesión axonal.³ En su opinión, la activación de microglía determina la función degenerativa o regenerativa durante la neuroinflamación.

La Dra. Starossom luego brindó ejemplos de tratamientos actuales clínicos y preclínicos que afectan las microglía y brindan resultados positivos—incluso una reducción en la demielinización y un cambio de un perfil microglial proinflamatorio a uno antiinflamatorio—antes de compartir que se dirige a las microglía como un tratamiento para la EM implica la modulación de grupos microgliales desde un estado microglial proinflamatorio a uno antiinflamatorio. Presentó los resultados que muestran que un fármaco que se usa clínicamente para el tratamiento de la EM afecta la activación y mejora la reparación de oligodendrocitos *in vivo*,⁴ y que los patrones de activación de microglía influyen la gravedad de la enfermedad. Es especialmente importante para un resultado favorable el perfil antiinflamatorio de las microglía, afirmó. La Dra. Starossom continuó señalando que un compuesto utilizado en sus estudios aminora la neuroinflamación clínica porque se dirige a las microglía proinflamatorias, y las cambia a antiinflamatorias, el perfil proregenerativo que ayuda a la mielinización de oligodendrocitos induciendo la oligodendrogenesis.⁵

La Dra. Starossom concluyó su presentación resumiendo que las microglía exhiben una función degenerativa y regenerativa durante la neuroinflamación, y que un mejor entendimiento de la heterogeneidad microglial y del rol de las diferentes subpoblaciones de microglía o estados de activación puede llevar a un mejor entendimiento de la fisiopatología de la EM. De acuerdo con la Dra. Starossom, dirigirse directamente a las microglía activada puede ser útil para inhibir la neurodegeneración e inducir la reparación de mielina en la EM.

-
- | | |
|---|---|
| <p>1 Menassa DA, Gomez-Nicola D. Microglial Dynamics During Human Brain Development. <i>Front Immunol</i> 2018;9:1014.</p> <p>2 Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, et al. Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. <i>Nature</i> 2019;566:388-92.</p> <p>3 Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? <i>Front Immunol</i> 2020;11:374.</p> | <p>4 Rasmussen S, Imitola J, Ayuso-Sacido A, et al. Reversible neural stem cell niche dysfunction in a model of multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> 2011;69:878-91.</p> <p>5 Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. <i>Immunity</i> 2012;37:249-63.</p> |
|---|---|
-

SESIONES SOBRE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

Prevenir la progresión de discapacidad por EM: Remielinización y neuroprotección



El debate aún continúa con respecto a la identidad de las células a cargo de la remielinización en la EM.

Catherine Lubetzki

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica que lleva a axones y nervios desmielinizados y dañados.¹ La mayoría de las personas con EM experimentan discapacidad clínica y cognitiva debido a la inflamación y neurodegeneración, y esta discapacidad puede empeorar progresivamente cuando el daño a las vainas de mielina y los nervios avanza.¹ Como parte del simposio plenario "Tiempo de acción: Predecir. Prevenir. Reparar", en el 6º Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y el 26 de mayo de 2020, la Profesora Catherine Lubetzki (Sorbonne University, París, Francia) hizo una presentación sobre la remielinización y la reparación nerviosa en el sistema nervioso central (SNC) en una sesión titulada "Prevenir la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple: desde la ciencia básica hasta el cuidado clínico".

FISIOPATOLOGÍA DE LA EM: PUNTOS BÁSICOS

La Prof. Lubetzki comenzó su charla presentando la visión básica de la fisiopatología de la EM, comenzando con la inflamación y las respuestas inmunes que llevan al daño axonal agudo y la desmielinización de los nervios, seguido por daño axonal demorado y la pérdida de los axones crónicamente desmielinizados. Señaló que tanto el daño axonal agudo como el demorado allanan el camino hacia la progresión de la discapacidad de la EM.

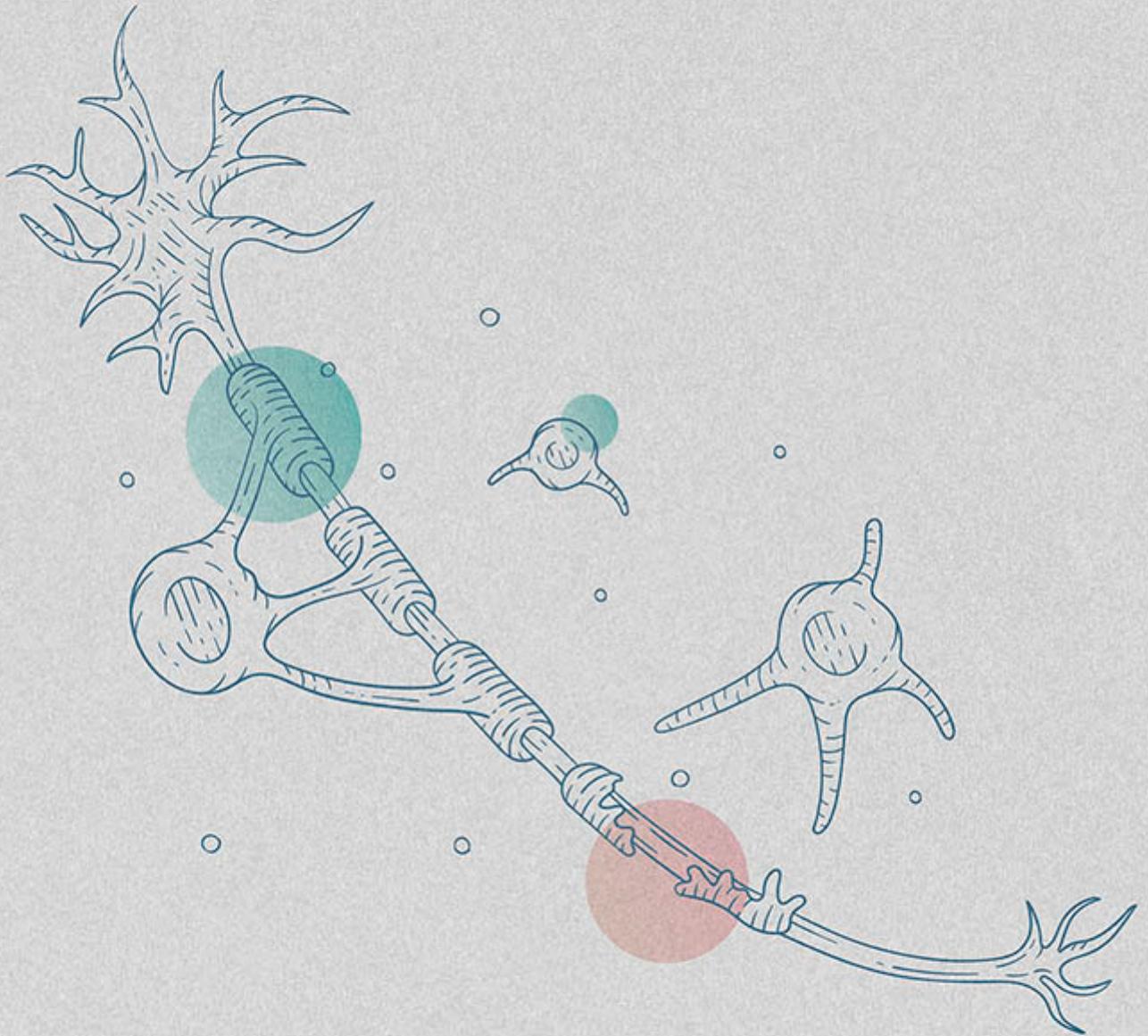
PREVENIR LA PROGRESIÓN DE LA DISCAPACIDAD POR EM

La Prof. Lubetzki explicó que "para prevenir la progresión de la discapacidad, necesitamos prevenir el daño axonal". Continuó diciendo que esto se ha logrado con éxito con las inmunoterapias, que han cambiado la manera en que los pacientes con EM son tratados. No obstante, la Prof. Lubetzki señaló que las inmunoterapias actuales aún no son suficientes para prevenir la acumulación del daño irreversible de los nervios. Para prevenir eficientemente la progresión de la discapacidad, es importante encontrar estrategias que promuevan la neuroprotección y la remielinización.

REMIELINIZACIÓN EN LA EM

Para presentar la remielinización, la Prof. Lubetzki planteó el debate continuo con respecto a la identidad de las células a cargo de la remielinización de los nervios en la EM. Señaló que desde hace tiempo se sabe que los precursores oligodendrogiales y los progenitores de la zona subventricular son capaces de remielinizar los nervios en el SNC del adulto. El año pasado, salió un estudio que sugiere que los oligodendrocitos maduros también pueden tener esta capacidad, lo que agrega combustible al debate.²

La Prof. Lubetzki continuó hablando sobre la identificación de las nuevas vías moleculares y los objetivos involucrados en la remielinización, y mencionó que varias de estas moléculas recientemente identificadas se encuentran en la actualidad en estudios clínicos que se evalúan por su potencial para promover la remielinización en la EM.



UN ENFOQUE EN LOS NÓDULOS DE RANVIER

En la segunda parte de su charla, la Prof. Lubetzki cambió el enfoque a los nódulos de Ranvier —los espacios entre las vainas de mielina— que tienen un rol clave en la conducción rápida y saltatoria de los nervios mielinizados. Hizo hincapié que esta conducción rápida de la señal nerviosa es posible mediante la composición específica de proteínas del nódulo de Ranvier, en particular el agregado de canales iónicos dependientes de voltaje. Siguiendo con los otros roles de los nódulos de Ranvier, la Prof. Lubetzki describió los resultados recientes de su laboratorio, que demuestra que los nódulos de Ranvier también pueden estar involucrados en la mielinización al localizar e iniciar el proceso de envoltura de mielina.³ Además, mencionó los nódulos de Ranvier como un centro para la comunicación neuroglial. La investigación en el laboratorio de la Prof. Lubetzki también ha detectado contactos entre los nódulos de Ranvier y las células gliales en el tejido de la EM, pero hasta ahora, se desconoce el impacto funcional de esta interacción.

La Prof. Lubetzki continuó hablando sobre el rol conocido de los nódulos de Ranvier en la enfermedad, específicamente en patologías desmielinizantes como la EM. Después de la desmielinización, los nódulos de Ranvier se alteran y los canales iónicos se redistribuyen, lo que lleva a una velocidad de conducción nerviosa más lenta y una degeneración axonal.^{4,6} Estos conocimientos han llevado a estudios clínicos dirigidos a canales iónicos en la EM, aunque según la opinión de la Prof. Lubetzki, los resultados hasta ahora son dispares y no muy positivos.

PROMOVER LA AGRUPACIÓN DE PROTEÍNAS NODALES: ¿UNA NUEVA FORMA DE REPARACIÓN DE LA EM?

Para concluir su presentación, la Prof. Lubetzki presentó su hipótesis de trabajo sobre el rol de las proteínas nodales en la EM. En su opinión, la agrupación de las proteínas nodales antes de la remielinización podría influir positivamente la velocidad de la conducción nerviosa, y favorecer la remielinización y neuroprotección. En última instancia, un objetivo de la Prof. Lubetzki es usar las nuevas proteínas oligodendrogiales que promueven la agrupación nodal como tratamientos para favorecer la neuroprotección y la reparación nerviosa en la EM, y así prevenir la progresión de la discapacidad.

-
- | | |
|---|--|
| <p>1 Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. <i>Brain</i> 2017;140:527-46.</p> | <p>5 Craner MJ, Newcombe J, Black JA, Hartle C, Cuzner ML, Waxman SG. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2004;101:8168-73.</p> |
| <p>2 Yeung MSY, Djelloul M, Steiner E, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. <i>Nature</i> 2019;566:538-42.</p> | <p>6 Schattling B, Fazeli W, Engeland B, et al. Activity of NaV1.2 promotes neurodegeneration in an animal model of multiple sclerosis. <i>JCI Insight</i> 2016;1:e89810.</p> |
| <p>3 Thetiot M, Freeman SA, Roux T, et al. An alternative mechanism of early nodal clustering and myelination onset in GABAergic neurons of the central nervous system. <i>Glia</i> 2020.</p> | |
| <p>4 Alrashdi B, Dawod B, Schampel A, et al. Nav1.6 promotes inflammation and neuronal degeneration in a mouse model of multiple sclerosis. <i>J Neuroinflammation</i> 2019;16:215.</p> | |
-

SESIONES SOBRE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EAN
2020

Clasificación y perfilado de fenotipos cognitivos



Al definir grupos cognitivamente homogéneos, esta clasificación puede ser útil para definir enfoques de manejo personalizado y estrategias de rehabilitación en la práctica clínica.

Ermelinda De Meo

El deterioro cognitivo afecta del 40% al 70% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM),¹ y esto puede llevar a dificultades sociales y personales para los pacientes a pesar de las discapacidades físicas concurrentes mínimas.² La Dra. Ermelinda De Meo (Vita-Salute San Raffaele University, Italia) brindó evidencia para nuevas clasificaciones de deterioro cognitivo en EM durante su presentación titulada "Definir los fenotipos cognitivos de los pacientes con EM" en el 6° Congreso virtual de la Academia Europea de Neurología (EAN) que se realizó entre el 23 y el 26 de mayo de 2020.

EL DETERIORO COGNITIVO NO SE HA INVESTIGADO LO SUFICIENTE EN LA EM

Los déficits cognitivos más comunes en la EM incluyen la lenta velocidad de procesamiento cognitivo y el deterioro episódico de la memoria, seguido de la función ejecutiva, la fluidez verbal y el análisis visuoespacial.² Además, el deterioro cognitivo a menudo surge temprano en el curso de la enfermedad, con una mayor prevalencia en la EM progresiva en comparación con la EM recurrente.³ La Dra. De Meo señaló que, aunque los pacientes con EM a menudo informan dificultades para hacer múltiples tareas y encontrar palabras, estas áreas no se han investigado lo suficiente, especialmente en el nivel individual del paciente. Para ayudar a desarrollar estrategias de rehabilitación cada vez más eficientes, la Dra. De Meo buscó "clasificar subgrupos cognitivamente homogéneos de pacientes con EM, que se pueden definir como fenotipos cognitivos".

UN ESTUDIO COGNITIVO DE GRAN ESCALA DE PACIENTES CON EM

La Dra. De Meo clasificó los dominios cognitivos utilizando datos de una cohorte grande, que incluía 1.212 pacientes con EM y 196 sujetos de control. Su grupo identificó seis dominios cognitivos para analizar, que incluían memoria verbal, memoria visuoespacial, funciones ejecutivas, atención, velocidad de procesamiento de información y fluidez semántica, utilizando una variedad de pruebas cognitivas y un profundo análisis estadístico. La Dra. De Meo aseguró que "se realizaron las comparaciones entre grupos de parámetros demográficos y clínicos utilizando modelos lineales ajustados por edad y sexo o pruebas no paramétricas, según corresponda".

CINCO PERFILES COGNITIVOS IDENTIFICADOS EN EM

Cuando se midieron los fenotipos cognitivos con EM en estos seis dominios cognitivos, la Dra. De Meo identificó y elaboró cinco perfiles cognitivos diferentes dentro de los pacientes con EM: cognición preservada, leve memoria verbal/fluidez semántica, multidominio leve, atención/ejecutivo grave y multidominio grave. Sus resultados demostraron que los pacientes que se ajustan a los perfiles de cognición preservada y leve memoria verbal/fluidez semántica eran más jóvenes y experimentaron una duración más corta de la enfermedad que los otros grupos. Además, el Dr. De Meo observó una discapacidad clínica más baja en el grupo de cognición preservada en comparación con los otros grupos.

La Dra. De Meo luego explicó la intersección entre los fenotipos clínicos y cognitivos, en relación con la gravedad y el curso de la enfermedad. De acuerdo con sus datos, se observó una reducción progresiva de la función cognitiva al comparar los pacientes con RRMS temprana (EM recidivante-remitente), RRMS, SPMS (EM progresiva secundaria) y PPMS (EM progresiva primaria). En general, la frecuencia relativa de la cognición preservada disminuyó, y la frecuencia de los fenotipos de atención/ejecutiva severa a multidominio grave aumentó con la enfermedad más grave o progresiva de acuerdo con la Dra. De Meo. Sin embargo, curiosamente, observó una alta frecuencia de leve memoria verbal/fluidez semántica en pacientes con PPMS, y descubrió una posible pista sobre las diferencias en los fenotipos cognitivos entre las presentaciones clínicas de la EM.

LOS FENOTIPOS COGNITIVOS DEBEN SER CONSIDERADOS PARA UN MANEJO PERSONALIZADO DE LA EM

Aunque el deterioro cognitivo fue generalmente más grave y frecuente en pacientes progresivos o más adelante en el curso de la enfermedad, la Dra. De Meo señaló que sus datos brindan evidencia de que el deterioro cognitivo puede ocurrir en las primeras etapas de la enfermedad. Concluyó que los cinco fenotipos cognitivos homogéneos identificados en estos estudios pueden ayudar para mejorar el entendimiento del deterioro cognitivo en EM, así como a definir enfoques de manejo personalizado y estrategias de rehabilitación en la práctica clínica, incluida la modificación del manejo farmacológico para controlar mejor los síntomas cognitivos.

1 Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1139–51.

2 Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;245(1–2):41–6.

3 Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018;90(6):278–88.



