

Resultados: Se aleatorizaron 1.131 participantes en 31 países entre el 23 octubre 2020 y el 12 enero 2023 (edad media: 48,9 años; 62% mujeres). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas de la EM remite-recurrente (EMRR) fue de 17,3 años y el tiempo medio desde el último brote fue de 7,5 años. La mayoría de los participantes (77%) habían recibido ≥ 1 terapia modificadora de la enfermedad. En la basal, la puntuación media de EDSS era 5,53 (mediana 6,0; rango intercuartílico 5,0-6,3), el 12,8% de los participantes tenían lesiones T1 realizadas con gadolinio y el volumen medio (DE) de la lesión T2 fue de 18,9 (14,6) cm³. Se espera que la última visita de los participantes ocurra en julio de 2024. Los resultados de eficacia y seguridad se presentarán en ECTRIMS.

Conclusión: Los resultados del HERCULES informarán sobre la eficacia y seguridad de tolebrutinib en EMSPnr.

21148. ANÁLISIS DE LA TENDENCIA DE PRESCRIPCIÓN DEL PRIMER TRATAMIENTO MODIFICADOR DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS EN DOS HOSPITALES COMARCALES

Rodado Mielles, S.¹; Martín Álvarez, R.¹; Ortega Suero, G.¹; Pacheco Jiménez, M.¹; Moreno Gambín, M.²; Velayos Galán, A.¹; Millán Pascual, J.³; García Jiménez, M.¹; Calvo Alzola, M.¹; Araque Arroyo, P.⁴; Proy Vega, B.⁴; López Sánchez, P.⁵; Domingo Santos, Á.¹

¹Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario La Mancha Centro;

²Servicio de Neurología. Hospital General de Tomelloso; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario La Mancha Centro;

⁵Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Tomelloso.

Objetivos: En la última década se ha producido una avalancha de nuevas terapias modificadoras (TME) de la esclerosis múltiple (EM) que nos permiten personalizar cada vez más el tratamiento de los pacientes. Además, diversos estudios avalan el beneficio del inicio precoz del tratamiento así como el uso de terapias de alta eficacia desde el inicio en pacientes con debut agresivo de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de todos los pacientes con EM que iniciaron tratamiento entre los años 2012 y 2023, agrupados en 3 periodos temporales (Grupo 1 [G1] 2012-2015; Grupo 2 [G2] 2016-2019; Grupo 3 [G3] 2020-2023), en la consulta monográfica de Neuroinmunología de dos hospitales comarcales.

Resultados: Obtuvimos 158 pacientes, 61,4% mujeres. Mediana de tiempo de evolución de la enfermedad (años) hasta el inicio del primer TME fue: G1 (4); G2 (2); G3 (0,5). Primer TME iniciado por nuestros pacientes fue (tratamientos plataforma/orales/monoclonales, en %): G1 (77,4/17/5,7); G2 (43,1/40/15,4); G3 (12,5/32,5/55).

Conclusión: En los últimos 12 años se observa una clara tendencia hacia una reducción del uso de los fármacos plataforma (interferones y glatirámico) como primera opción terapéutica, en favor de fármacos orales, efectivos y más cómodos para muchos pacientes, y fundamentalmente de fármacos monoclonales que han demostrado un control más rápido de la actividad de la enfermedad en pacientes de inicio agresivo. Además, la indicación de ocrelizumab en formas primariamente progresivas activas aumenta también el uso de dicho fármaco en pacientes *naïve*.

21531. EFICACIA Y SEGURIDAD EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL CON OFATUMUMAB

Gómez Estévez, I.¹; García Vasco, L.¹; Alba Suárez, E.¹; Aguilera Carretero, L.²; Bullón Sánchez, C.²; Besada López, C.¹; Castro Hernández, M.²; Oreja Guevara, C.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC);

²Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad en el primer de tratamiento con ofatumumab.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional en el que se analizan 56 pacientes EMRR en tratamiento con ofatumumab.

Resultados: La edad media al inicio del tratamiento fue de 40,14 años (22-65), tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12,9 (0-31). La EDDS media fue 2,08 (0-6) y se ha mantenido estable en el primer año EDSS 1,87 (0-6). El 17% de los pacientes eran *naïve* y el 48% venían de tratamientos de alta o muy alta eficacia. El motivo para el cambio a ofatumumab fue actividad clínica y/o radiológica en 26,2%. El tiempo medio con ofatumumab es de 11 meses (0-18). La tasa anualizada de brotes (TAB) al inicio era de 0,29 para el total de pacientes y de 1 en los *naïve*; a los 12 meses para ambos grupos la TAB es de 0,8. La media de lesiones Gd+ en la RM basal era de 0,19 (0-3) y de 0,89 en los *naïve*. En 22 pacientes se ha realizado la RM al año sin nuevas lesiones, habiendo alcanzado NEDA3. Ningún paciente ha presentado efectos adversos moderados o graves. Se observa una estabilidad en las pruebas realizadas al año al comparar con la basal: SMDT basal 57 y 54 al mes 12 (p = 0,114); 9-hole test-mano dominante basal 20,8 seg y 20,6 seg al mes 12 (p = 0,432) y en el test de los 25 pasos 5,8 seg basal y 5,7 seg al mes 12 (p = 0,810), MSIS-29 basal 49,7 y 49 al mes 12 (p = 0,101).

Conclusión: El ofatumumab es un fármaco bien tolerado por los pacientes. La eficacia y seguridad es similar a la descrita en los ensayos pivotaes.

Enfermedades desmielinizantes IV

20109. DESREGULACIÓN DE MIR-21 EN MODELOS EX VIVO E IN VITRO DE DESMIELINIZACIÓN Y NEUROINFLAMACIÓN

Muñoz San Martín, M.¹; Finlay, C.²; Ramió Torrentà, L.³; Dombrowski, Y.⁴; Gárate, G.¹; Pascual, J.⁵; González Quintanilla, V.⁵; McCoy, C.⁶; Dowling, J.⁶

¹Servicio de Neurociencias. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL); ²Trinity Translational Medicine Institute. Trinity College Dublin; ³Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona; ⁴Wellcome-Wolfson Institute for Experimental Medicine. Queen's University Belfast; ⁵Servicio de Neurología. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL); ⁶School of Pharmacy and Biomolecular Sciences. Royal College of Surgeons in Ireland.

Objetivos: Las características patológicas de la esclerosis múltiple incluyen la desmielinización y la neuroinflamación. El objetivo de este estudio fue estudiar microRNAs (miRNAs), mecanismo epigenético implicado en las interacciones gen-ambiente, en modelos murinos de desmielinización y neuroinflamación como el cultivo organotípico de cerebro (COC) *ex vivo* o la activación de microglía *in vitro*.

Material y métodos: Para inducir la desmielinización en COC se utilizó lisolecitina y se permitió que los cultivos remielinizaran espontáneamente. Se activaron cultivos murinos primarios mixtos gliales y de microglía con lipopolisacárido (LPS) durante 24 y 48 horas. La expresión de miRNAs se analizó mediante paneles OpenArray y qPCR. Se realizó un análisis de secuenciación *single-cell* (sc-seq) en COC para identificar los genes diana implicados en desmielinización y neuroreparación mediante la plataforma BD Rhapsody.

Resultados: El análisis mediante paneles OpenArray identificó una sobreexpresión de miR-21-5p durante la desmielinización y remielinización. Repositorios públicos de perfiles de miRNAs determinaron que miR-21-5p está altamente expresado en microglía. El análisis sc-seq reveló diferencias en las frecuencias de poblaciones celulares y cambios en la expresión de genes diana de miR-21 entre las diferentes condiciones experimentales (IL-1B, Moxd1, Sod3). Al analizar la

expresión de miR-21-5p en cultivos mixtos gliales y de microglía tras la activación con LPS, se observó su regulación al alza durante la neuroinflamación solo en microglía, alcanzando su nivel máximo a las 48 horas. **Conclusión:** Este trabajo sugiere que miR-21-5p y sus genes diana podrían ser candidatos potenciales para mejorar la remielinización y reducir la neuroinflamación.

20485. ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA EN PACIENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE: ESTUDIO DE SU ASOCIACIÓN CON LA ACTIVIDAD Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Álvarez Lafuente, R.¹; Domínguez Mozo, M.¹; García Martínez, M.¹; Villar Guimerans, L.²; Costa Frossard, L.³; Villarrubia Migallón, N.²; Aladro Benito, Y.⁴; Pilo de la Fuente, B.⁴; Montalbán Gairín, X.⁵; Comabella López, M.⁶; González Suárez, I.⁷; Casanova Peño, I.⁸; Martínez Ginés, M.⁹; García Domínguez, J.⁹; García Calvo, E.¹⁰; Machuca Marcos, A.¹⁰; Luque García, J.¹⁰; Abdelhak, A.¹¹; Tumani, H.¹²; Bachhuber, F.¹²; Arroyo González, R.¹³

¹Grupo de Investigación de Factores Ambientales en Enfermedades Degenerativas. Hospital Clínico San Carlos; ²Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe; ⁵Servicio de Neurología-Neuroinmunología. Hospital Universitario Vall d'Hebron; ⁶Servicio de Neurología. Hospital Universitario Vall d'Hebron; ⁷Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; ⁸Servicio de Neurología. Hospital de Torrejón; ⁹Servicio de Neurología. Hospital General Gregorio Marañón; ¹⁰Unidad de Espectrometría de Masas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense de Madrid; ¹¹Department of Neurology. Weill Institute for Neurosciences. University of California San Francisco; ¹²Department of Neurology. University Hospital of Ulm; ¹³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.

Objetivos: 1) Analizar niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y sus ratios en plasma de pacientes con esclerosis múltiple (EM) y su asociación con la progresión y la actividad de la enfermedad. 2) Analizar asociación de niveles de AGCC y sus ratios con las concentraciones de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP).

Material y métodos: Se recogieron muestras de suero y plasma de 264 pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR), 76 secundaria progresiva (EMSP) y 107 primaria progresiva (EMPP), y 154 controles sanos (CS). Los niveles de AA, PA y BA se analizaron por espectrometría de masas (Shimadzu 8030). Los niveles séricos de NfL y GFAP se midieron con la tecnología de matriz de molécula única (Simoa).

Resultados: 1) En comparación con los CS (0,25 y 0,20), los ratios PA/AA y BA/AA eran significativamente más bajos en EMPP (0,09 y 0,11; $p = 6,5 \cdot 10^{-17}$; $p = 1,5 \cdot 10^{-6}$), EMSP (0,16 y 0,15; $p = 4,0 \cdot 10^{-3}$; $p = 2,2 \cdot 10^{-3}$) y EMRR (0,20 y 0,16; $p = 6,9 \cdot 10^{-6}$; $p = 1,6 \cdot 10^{-2}$). En EMRR no tratados, 36/75 (48%) con ambas ratios $> 0,1$ tenían EDSS = 0 vs. 5/71 (7,0%) con al menos una ratio $< 0,1$ ($p = 3,7 \cdot 10^{-8}$; OR = 12,2). 2) No encontramos asociaciones entre AGCC o sus ratios y los niveles de NfL. En pacientes con EMPP encontramos una correlación negativa entre PA (rSpearman = -0,664), BA (rSpearman = -0,616) y PA/AA (rSpearman = -0,594) con los niveles de GFAP. **Conclusión:** Existe un desequilibrio entre los niveles de AA, PA y BA en pacientes con EM. Este desequilibrio parece estar asociado con la progresión de la EM.

21322. NIVELES PLASMÁTICOS DE MIR-197-3P Y MIR-1-3P: BIOMARCADORES POTENCIALES DE DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Miguela Benavides, A.¹; Huertas Pons, J.¹; Coll Martínez, C.¹; Gifreu Fraixinó, A.²; Álvarez Bravo, G.²; Quiroga Varela, A.¹; Ramió Torrentà, L.¹

¹Grup de Neurodegeneració i Neuroinflamació. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI); ²Servicio de Neurología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Hospital Santa Caterina.

Objetivos: Identificar patrones de expresión diferencial de microRNAs (miRNAs) implicados en la función mitocondrial y el estrés oxidativo en plasma de pacientes con diferentes formas de esclerosis múltiple (EM) y otros trastornos neurológicos (OND), prestando especial atención a la EM primaria progresiva (EMPP).

Material y métodos: Se obtuvieron muestras de plasma de 83 sujetos: 27 EM remitente-recurrente (EMRR), 30 EMPP (22 no activas y 8 activas) y 26 OND. Se cuantificaron 56 miRNAs mediante PCR cuantitativa (qPCR) y su expresión fue analizada mediante pruebas estadísticas no paramétricas.

Resultados: Se observaron niveles significativamente elevados de miR-197-3p en EMPP activas respecto a las no activas ($p < 0,05$). Este miRNA regula genes como FOXO3 y VDAC1, implicados en el estrés oxidativo y el transporte de calcio mitocondrial. Asimismo, se detectó una disminución significativa de miR-1-3p en EMPP no activas en comparación con las OND ($p < 0,01$). Este miRNA controla genes como COX1 y ND1, relacionados con el estrés oxidativo y la cadena transportadora de electrones.

Conclusión: Nuestro estudio revela una expresión diferencial de miR-197-3p entre formas activas y no activas de EMPP, sugiriendo distintos mecanismos patológicos. Además, miR-1-3p emerge como un posible biomarcador para EMPP no activas. La relación de estos miRNAs con la función mitocondrial y el estrés oxidativo sugiere su vínculo con la progresión de la EM.

20245. VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DEL ÍNDICE KAPPA FRENTE A LA DETERMINACIÓN DE BANDAS OLIGOCLONALES EN EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Cisneros Llanos, J.; Velayos Galán, A.; Domingo Santos, A.; Rodado Mielles, S.; Calvo Anzola, M.; Pacheco Jiménez, M.; Rubio Peral, A.; García Escribano, J.; Rambalde, E.

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario La Mancha Centro.

Objetivos: En los últimos años, ha cobrado especial importancia la cuantificación de las cadenas ligeras libres kappa en el LCR y en suero. Se ha propuesto como un método alternativo y de apoyo al cálculo del índice IgG y a la detección de BOC. El objetivo principal de nuestro estudio es confirmar la utilidad de las cadenas ligeras y el índice kappa en el diagnóstico de la EM y como objetivo secundario establecer el punto de corte óptimo del valor del índice kappa de nuestro laboratorio.

Material y métodos: Es un estudio observacional analítico de casos y controles, retrospectivo y prospectivo, de pacientes atendidos en nuestro centro, tanto con diagnóstico de EM (casos) como pacientes con otras patologías neurológicas que se les realiza punción lumbar para análisis del LCR como parte de su proceso diagnóstico (controles). El tamaño muestral calculado es de 111 pacientes, repartidos en 56 pacientes en el grupo estudio y 55 pacientes en el grupo control, teniendo en cuenta un nivel de confianza de 95% y una precisión absoluta del 10%. Por el momento solo hemos hecho un análisis preliminar hasta la fecha de 68 pacientes reclutados.

Resultados: El índice kappa alcanza una sensibilidad del 100%, especificidad del 75%, VPP 91,3% y VPN 100.

Conclusión: Aunque no se ha completado el reclutamiento, un primer análisis muestra una alta sensibilidad y especificidad del índice kappa, lo que permitiría reemplazar la determinación de las bandas oligoclonales en el diagnóstico de la esclerosis múltiple en determinadas situaciones, aunque son necesarios más estudios.