

mejorar fatiga y cognición. Futuros estudios son necesarios confirmar dichos hallazgos y optimizar e individualizar los protocolos de estimulación.

## 21477. CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL Y REDES NEURONALES EN PACIENTES CON ALTERACIONES COGNITIVAS POS-COVID

Canuet Delis, L.<sup>1</sup>; Pusil Arce, S.<sup>2</sup>; Cojoaca, I.<sup>3</sup>; Anciones Martín, C.<sup>1</sup>; Terrón Cuadrado, C.<sup>4</sup>; Gonzalo Barbas, R.<sup>4</sup>; Pérez Rodríguez, A.<sup>4</sup>; Herrera Muñoz, A.<sup>4</sup>; Gillo Arrojo, F.<sup>4</sup>; Maestu Unturbe, F.<sup>2</sup>; Anciones Rodríguez, B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Sanatorio Nuestra Señora del Rosario. Hospital La Zarzuela; <sup>2</sup>Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional. Universidad Complutense de Madrid; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital La Zarzuela; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Sanatorio Nuestra Señora del Rosario.

**Objetivos:** Determinar patrón anormal de conectividad funcional cerebral y del funcionamiento de redes neuronales en pacientes con alteraciones cognitivas pos-COVID.

**Material y métodos:** Se seleccionaron pacientes que habían sufrido COVID con o sin alteraciones cognitivas. A todos los pacientes se les realizó un registro EEG de 64 canales en reposo y una batería de pruebas neuropsicológicas. Aquellos pacientes con alteraciones cognitivas demostradas fueron incluidos en el grupo patológico y los otros formaron el grupo control.

**Resultados:** Participaron 145 pacientes. Se incluyeron en el estudio 95 pacientes a los que se les pudo realizar EEG. De ellos, 47 con alteraciones cognitivas y 48 controles. Se observaron diferencias significativas, fundamentalmente en las bandas theta y alfa en el grupo patológico comparado con el grupo control, afectando conexiones inter e intrahemisféricas entre regiones frontales y parietales de predominio derecho. El análisis de redes neuronales mostró relevancia de nodos frontales y temporales anteriores en toda la red. Algunas de estas alteraciones correlacionaron con variables cognitivas, en particular con resultados de atención y memoria visual.

**Conclusión:** Las alteraciones cognitivas pos-COVID, afectando fundamentalmente a la atención y algunas modalidades de memoria, se asocian a disrupción de la conectividad funcional en redes atencionales frontoparietales en bandas theta y alfa así como a relevancia de nodos frontales y temporales anteriores de toda la red cerebral.

## 21346. NEUROPOST-COVID-19: FALLOS EN LA CAPACIDAD DE MEMORIA VERBAL Y VISUAL, Y PRESENCIA DE SÍNTOMAS DEPRESIVOS

Solís Rodríguez, A.<sup>1</sup>; Oliva, E.<sup>2</sup>; Champsaur Gómez, D.<sup>3</sup>; Herrera Appleton, E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neuropsicología. Dirección de Investigación. Universidad Católica Santa María la Antigua. Hospital Pacífica Salud. Hospital The Panama Clinic. Hospital Nacional; <sup>2</sup>Clínica Pos-COVID-19. Ministerio de Salud de Panamá; <sup>3</sup>Laboratorio de Neuropsicología. Universidad Católica Santa María la Antigua.

**Objetivos:** Valorar la capacidad de memoria y variables emocionales en personas diagnosticadas con la enfermedad de COVID-19, en comparación con personas no diagnosticadas con esta enfermedad.

**Material y métodos:** Mediante un estudio cuantitativo de corte transversal, los participantes (n = 160) fueron valorados mediante las subpruebas de memoria lógica y reproducción visual de la Escala de Memoria de Wechsler-IV. Se utilizó el cuestionario de depresión y ansiedad de Beck para evaluar variables emocionales. Los participantes fueron voluntarios de la comunidad y pacientes procedentes de las clínicas pos-COVID-19 del Ministerio de Salud de Panamá.

**Resultados:** Las medias de las puntuaciones obtenidas en memoria verbal inmediata por el grupo NoCOVID-19 (M = 22,21) y el grupo

COVID-19 leve (M = 23,08) parecen ser superiores a las del grupo COVID-19 moderado (M = 18,19), COVID-19 grave (M = 18,25) y COVID-19 crítico (M = 17,28), y dichas diferencias encontradas son significativas (p = 0,002). Al valorar la memoria verbal diferida, los resultados del grupo NoCOVID-19 (M = 18,32) y el grupo COVID-19 leve (M = 19,33) parecen ser superiores a las del grupo COVID-19 moderado (M = 13,62), COVID-19 grave (M = 11,25) y COVID-19 crítico (M = 11,83), y dichas diferencias encontradas son significativas (p = 0,000). Similar desempeño se observa en la capacidad de memoria visual inmediata, encontrando diferencias significativas tanto en el aprendizaje visual inmediato (p = 0,002) y memoria visual diferida (p = 0,000). No se encuentran diferencias significativas en reconocimiento verbal, pero sí en reconocimiento visual. No se indica diferencia significativa en ansiedad (p = 0,290), pero sí en síntomas depresivos (p = 0,039).

**Conclusión:** La enfermedad por COVID-19 pudo haber afectado la capacidad de memoria, y provocar de síntomas depresivos, pudiendo ser parte del síndrome pos-COVID-19.

## 21038. CARACTERIZACIÓN DE LA FATIGA EN EL SÍNDROME POST-COVID Y OTRAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON FATIGA

Oliver Mas, S.; Matías Guiu Antem, J.; Delgado Alonso, C.; Valles Salgado, M.; Cuevas Estancona, C.; Fernández Romero, L.; Peña de Diego, L.; Barroso Rosales, Y.; Matías Guiu Guía, J.; Díez Cirarda, M.

*Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.*

**Objetivos:** La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con síndrome pos-COVID. Asimismo, también lo es en otras enfermedades, como la esclerosis múltiple, fibromialgia/fatiga crónica y taquicardia postural ortostática (POTS). No existen estudios que hayan evaluado de forma pormenorizada diferencias en el perfil de la fatiga. El objetivo de nuestro estudio fue profundizar en las características de la fatiga del síndrome pos-COVID y evaluar potenciales diferencias en comparación con la esclerosis múltiple, fibromialgia/síndrome de fatiga crónica y POTS. Además, se calculó la validez concurrente del cuestionario.

**Material y métodos:** Se elaboró una encuesta en el software Google Forms con cinco apartados: (A) datos demográficos, (B) datos relacionados con el COVID-19, (C) descripción de la fatiga, (D) síntomas relacionados con la fatiga y (E) Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Los participantes están diagnosticados de síndrome pos-COVID, esclerosis múltiple, fibromialgia/síndrome de fatiga crónica y POTS. Se ha contactado con pacientes expertos para el desarrollo del cuestionario.

**Resultados:** Actualmente se han incluido 115 participantes con diagnóstico de síndrome pos-COVID. La media de edad es de  $49,74 \pm 8,37$  años y 98 (85,2%) son mujeres, con un tiempo de evolución medio de  $42 \pm 9,42$  meses. En los resultados, el 100% de la muestra presenta una alteración en la MFIS. Asimismo, para el análisis de validez concurrente se observó una correlación  $r = 0,55$  ( $p < 0,001$ ) entre dicha escala y el apartado C del cuestionario.

**Conclusión:** Los resultados sugieren que el cuestionario diseñado es válido para medir la fatiga, permitiendo una caracterización más detallada de las características clínicas.

## 20530. ESTUDIO PILOTO PRECLÍNICO PARA EVALUAR LOS EXOSOMAS PROCEDEENTES DE IPS-OPCS COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN MODELOS DE DESMIELINIZACIÓN

García Martín, M.<sup>1</sup>; Larriba González, T.<sup>1</sup>; Selma Calvo-Fernández, B.<sup>1</sup>; Benito Martín, M.<sup>1</sup>; de la Fuente Martín, S.<sup>1</sup>; Mohamed-Fathy Kamal, O.<sup>1</sup>; Ojeda Hernández, D.<sup>1</sup>; Fernández Martínez, P.<sup>2</sup>; Arroyo Solera, R.<sup>2</sup>; Zaldívar Martínez, L.<sup>2</sup>; Matías-Guiu Antem, J.<sup>3</sup>; Matías-Guiu Guía, J.<sup>3</sup>; Gómez Pinedo, U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurobiología. Instituto de Neurociencias. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid;

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Campus Montepríncipe;

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Departamento de Neurología. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

**Objetivos:** Se trata de un estudio piloto cuyo objetivo principal es valorar si la terapia con exosomas es segura en modelos de patologías desmielinizantes similares a la esclerosis múltiple.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratones *nude* atípicos divididos en cuatro grupos: control, cuprizona, cuprizona + exosomas durante 8 semanas, y cuprizona + exosomas durante 12 semanas. La caracterización de los exosomas se realiza mediante Western blot y tinción negativa usando la técnica de microscopía electrónica de transmisión, así como un ensayo de extensión de proximidad para conocer su cargo. Para evaluar la efectividad del tratamiento, se emplea tinción inmunohistoquímica, resonancia magnética y ensayo de extensión de proximidad.

**Resultados:** Los resultados muestran que la administración de exosomas no genera masas celulares en el cerebro, confirmando así que es una terapia segura. En el análisis de las pruebas de imagen se evidenció una mejora significativa en las intensidades en T2 del *septum*, cuerpo calloso y cápsula interna en los animales tratados con exosomas a las 12 semanas, así como un aumento de MBP y una disminución de GFAP e IBA1, lo cual demuestra la efectividad del tratamiento, posiblemente modulando la polarización de los macrófagos a un estadio restaurador (M2) y observando mayor expresión de citocinas e interleucinas inflamatorias en los grupos con desmielinización y, en los grupos de exosomas, un discreto incremento de citocinas e interleucinas antiinflamatorias.

**Conclusión:** Las terapias con exosomas modulan la inflamación, promueven la mielinización y no se observan eventos adversos, abriendo una prometedora estrategia terapéutica.

## 21122. EVALUACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA TERAPIA CELULAR CON HIPS-OPCS EN UN MODELO DESMIELINIZANTE

Larriba González, M.; García Martín, M.; Selma Calvo-Fernández, B.; Benito Martín, M.; de la Fuente Martín, S.; Ojeda-Hernández, D.; Fathy-Kamal, O.; Matías-Guiu Antem, J.; Matías-Guiu Guía, J.; Gómez Pinedo, U.

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

**Objetivos:** En las patologías desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM), la restauración de la mielina es una de las dianas terapéuticas. Actualmente, la terapia celular es una estrategia remielinizante que se estudia en la EM, por lo que el objetivo de este trabajo es evaluar el potencial terapéutico de la administración intranasal de células precursoras oligodendrogliales (hIPS-OPCs) en un modelo de desmielinización por cuprizona.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratones *nude* atípicos macho y hembra adultos, los cuales se dividieron en 5 grupos (n = 8 animales por grupo): control, *sham*, cuprizona, cuprizona + hIPS-OPCs con dos esquemas de dosis. Los resultados se analizaron por imagen de resonancia (MRI), WB e inmunohistoquímica (IHQ; mielina PLP y respuesta inflamatoria por microglía Iba1).

**Resultados:** En el análisis de MRI se observaron diferencias significativas en el *septum*, cuerpo calloso y cápsula interna entre el grupo cuprizona y los demás grupos experimentales ( $p < 0,05$ ), independientemente del sexo. Mediante WB e IHQ se observaron diferencias en la expresión de PLP en los grupos con tratamiento, en referencia al de cuprizona, mostrando diferencias más grandes entre hembras que machos. La expresión de microglía se observó con morfología ameboide

en el grupo cuprizona, mientras que los demás grupos mostraron morfología ramificada, similar a la encontrada en el control.

**Conclusión:** La terapia celular vía intranasal con hIPS-OPCs mostró efectividad terapéutica en la desmielinización por cuprizona, donde los resultados en MRI e IHQ fueron más contundentes en ratones hembra, recordando a lo observado en la prevalencia del género en la EM en humanos.

## 20815. EN BUSCA DE BIOMARCADORES DE ALTERACIONES DE TDP-43 EN LA SANGRE DE PACIENTES DE TDP-43 PROTEINOPATÍAS

Fernández Hernández, L.<sup>1</sup>; López Carbonero, J.<sup>1</sup>; García Toledo, I.<sup>1</sup>; Fernández Gómez, P.<sup>2</sup>; Gil Moreno, M.<sup>1</sup>; Guerrero Sola, A.<sup>1</sup>; Olazarán Rodríguez, F.<sup>3</sup>; Matías-Guiu Antem, J.<sup>1</sup>; Matías-Guiu Guía, J.<sup>1</sup>; Palomo, V.<sup>2</sup>; Corrochano, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Enfermedades Neurológicas. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia (IMDEA Nanociencia); <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

**Objetivos:** Ante la necesidad de encontrar un biomarcador para el diagnóstico precoz de ELA y otras TDP-43 proteinopatías fácilmente trasladable a la práctica clínica, proponemos la medición de alteraciones en la proteína TDP-43 en sangre periférica, tanto su expresión y localización relativa núcleo/citoplasma, como su funcionalidad de *splicing*, lo que proporcionaría posibles soluciones a los problemas que se han planteado hasta ahora.

**Material y métodos:** Extraemos sangre de una cohorte de pacientes de ELA, DFT (variante conductual) e individuos sanos, controlando por sexo y edad, utilizando tubos de EDTA para la extracción de PBMCs con ficoll y tubos para suero. Exploramos y optimizamos tres vías con gran potencial de éxito para la detección en sangre de alteraciones de TDP-43: a) cribado y análisis de anticuerpos para medida de niveles de proteína total y fosforilada en PBMCs y en vesículas extracelulares, b) medida de translocación núcleo-citoplasmática en PBMCs; y c) la detección de productos consecuencia de la alteración en su función (p. ej. ARN diana con alteraciones en el *splicing* regulado por TDP-43).

**Resultados:** Los primeros resultados preliminares sugieren una mayor tendencia de translocación de TDP-43 al citoplasma, de alteraciones en su función y diferencias en la expresión de TDP-43 en las proteinopatías TDP-43 respecto a controles sanos del mismo rango de edad.

**Conclusión:** La detección de anomalías patológicas de TDP-43 en células y tejidos fuera del sistema nervioso central, sola y/o con otros biomarcadores clínicos, de neuroimagen y analíticos, podría ser una vía prometedora para su aplicación clínica como biomarcador diagnóstico precoz de proteinopatías TDP-43.

## 20162. HIDROGEL DE QUITOSANO MEJORA LA ADMINISTRACIÓN Y EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LA TERAPIA CELULAR INTRANASAL EN MODELOS DESMIELINIZANTES

Ojeda Hernández, D.<sup>1</sup>; Pérez Morán, P.<sup>1</sup>; de la Fuente Martín, S.<sup>1</sup>; Selma Calvo, B.<sup>1</sup>; Benito Martín, M.<sup>1</sup>; García Martín, M.<sup>1</sup>; Larriba González, T.<sup>1</sup>; Matías-Guiu Antem, J.<sup>2</sup>; Matías-Guiu Guía, J.<sup>2</sup>; Gómez Pinedo, U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurobiología. Instituto de Neurociencias. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

**Objetivos:** La administración intranasal ha sido propuesta como una vía directa y no invasiva para liberar moléculas terapéuticas dirigidas al sistema nervioso central. Sin embargo, en la terapia celular está