

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

limitada por el aclaramiento mucociliar, el gran tamaño de las células y las condiciones de la mucosa nasal que afectan su viabilidad. En este trabajo se evalúa un hidrogel de quitosano como vehículo en la terapia celular intranasal (TCI) para mejorar su administración e incrementar su efectividad terapéutica frente a patologías desmielinizantes.

**Material y métodos:** Se analizó *in vitro* el efecto del hidrogel sobre la proliferación, estabilidad y diferenciación de células precursoras de oligodendroctos (iPS-OPC), mediante inmunocitoquímica. La TCI con iPS-OPC se realizó en ratones atípicos desmielinizados por cuprizona o lisolecitina, donde se empleó el hidrogel o tampón salino como vehículo. Se estudió el atrio nasal mediante histología. La efectividad terapéutica se analizó por imagen de resonancia magnética (MRI), inmunohistoquímica (IHQ) y microscopía electrónica (g-ratio).

**Resultados:** El hidrogel no causó respuestas oxidativas ni tumorigénicas en las iPS-OPC pero sí la coexpresión de marcadores asociados a la inhibición de la diferenciación *in vitro* (PDGFRα y RIP;  $p = 0,0035$  y  $0,0207$ , respectivamente). El hidrogel retuvo a las iPS-OPC en el epitelio olfativo sin lesionarlo. La MRI, IHQ y g-ratio (reducción de 0,83 a 0,75) indicaron una mayor remielinización cuando se empleó el hidrogel como vehículo en la TCI en modelos desmielinizantes ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** El uso del hidrogel de quitosano mejoró la administración y efectividad terapéutica de la TCI en modelos desmielinizantes.

## Neuroepidemiología + Historia de la Neurología

### 20441. IMPACTO DEL CAMBIO DE GUÍAS EN EL DIAGNÓSTICO DE FORAMEN OVAL PERMEABLE EN PACIENTE CON ICTUS ISQUÉMICO EN CATALUÑA. RIESGO DE RECURRENCIA Y MORTALIDAD

Giralt Steinhauer, E.; Ois Santiago, A.; Cuadrado Godia, E.; Rodríguez Campello, A.; Fernández Pérez, I.; Guisado Alonso, D.; Macias Gómez, A.; Suárez Pérez, A.; Vallverdú Prats, M.; Bojtos, L.; Vidal Notari, S.; Jiménez Conde, J.; Jiménez Balado, J.

Servicio de Neurología. Hospital del Mar.

**Objetivos:** El foramen oval permeable (FOP) se identifica frecuentemente en pacientes jóvenes con ictus isquémico (II). Nuestra hipótesis es que las guías europeas revisadas en 2018 han resultado en una mayor detección de FOP. Asimismo, nos proponemos analizar las diferencias en cuanto al riesgo de recurrencia y mortalidad entre pacientes con y sin diagnóstico de FOP.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo basado en la población en Cataluña, utilizando bases de datos de administración de salud vinculadas. Incluimos a todos los pacientes con II de 18 a 60 años (ambos incluidos) de 2016 a 2021, registrados en el Servicio Catalán de Vigilancia Epidemiológica, recopilando datos demográficos, comorbilidades, recurrencia de ictus y mortalidad.

**Resultados:** Un total de 13.780 individuos sufrieron un II, representando una tasa anual promedio de 52 casos por 100.000 habitantes. Se detectó FOP en 749 (5,4%), y estos pacientes eran más jóvenes y tenían una menor prevalencia de factores de riesgo que los pacientes sin FOP (todos con  $p < 0,001$ ). Comparando la proporción de ictus con FOP antes y después de la actualización de las guías, observamos un aumento en todos los grupos de edad (todos con  $p < 0,001$ ). La incidencia de recurrencia de ictus después de 5 años de seguimiento fue del 13% (IC95%: 12,3-13,8%), sin diferencias entre pacientes con y sin FOP. Sin embargo, la mortalidad por todas las causas fue mayor en pacientes sin FOP ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** Nuestros resultados muestran una mayor detección de FOP tras la actualización de las guías. Además, encontramos una menor mortalidad global en pacientes con FOP.

### 21637. LA SALUD CEREBRAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LOS NEURÓLOGOS ESPAÑOLES: RESULTADOS DE UNA ENCUESTA NACIONAL

Lage Martínez, C.<sup>1</sup>; Gutiérrez Zúñiga, R.<sup>2</sup>; Giménez Badia, S.<sup>3</sup>; Zegarra Valdivia, A.<sup>4</sup>; Falgàs, N.<sup>5</sup>; Balasa, M.<sup>5</sup>; Novak, R.<sup>6</sup>; Lawlor, B.<sup>2</sup>; Leroi, I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Instituto de Investigación Valdecilla; <sup>2</sup>Global Brain Health Institute. Trinity College Dublin; <sup>3</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

<sup>4</sup>Achucarro Basque Center for Neuroscience; <sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; <sup>6</sup>Global Brain Health Institute. University California.

**Objetivos:** Como parte del análisis de la situación de la salud cerebral (SC) en nuestro país, planteamos una encuesta que caracterice el conocimiento y prácticas sobre SC entre los neurólogos españoles.

**Material y métodos:** Siguiendo el modelo KAP (Knowledge/Attitudes/Practices), desarrollamos una encuesta *online* que explorase el conocimiento, prácticas, perspectivas y limitaciones relacionadas con la SC. La encuesta se distribuyó por *e-mail* entre los miembros de la Sociedad Española de Neurología.

**Resultados:** 400 neurólogos participaron en la encuesta (75,8% la completaron). Los participantes fueron 61,7% mujeres, principalmente trabajadores en hospitales terciarios (71,0%) y públicos (85,7%). 14,9% de los neurólogos no estaba familiarizados con el concepto de SC y 48,7% no conocía ningún estudio científico relacionado. Un porcentaje relevante consideró que la SC no puede mejorar durante el envejecimiento (19,2%) o la demencia (21,1%). Mayores porcentajes de mujeres realizaban recomendaciones dietéticas (75,7 vs. 64,9% en hombres,  $p = 0,0080$ ) y consideraron que es importante desarrollar planes de SC (98,9 vs. 89,4%,  $p < 0,0001$ ). Los principales factores limitantes para evaluar y promover la SC fueron falta de tiempo (76,8% de casos), de recursos (61,3%) y de formación (56,5%). El desconocimiento sobre recomendaciones oficiales fue una limitación significativamente más frecuente en neurólogos con menos de 10 años de experiencia (26,5 vs. 14,0% en experiencia > 20 años,  $p = 0,047$ ).

**Conclusión:** Mientras que las limitaciones de tiempo y recursos deberían aproximarse desde la perspectiva de la política sanitaria, la escasez de conocimientos sobre SC constituye una oportunidad para mejorar las prácticas relacionadas con la SC mediante actividades formativas, especialmente entre los neurólogos jóvenes.

### 20803. INFLUENCIA DE LOS FACTORES SOCIALES Y DEMOGRÁFICOS EN LOS TIEMPOS DE ATENCIÓN AL CÓDIGO ICTUS: ANÁLISIS MULTIDIMENSIONAL DE 131 BARRIOS DE UN NÚCLEO URBANO

Alonso Castillo, R.<sup>1</sup>; Riera López, N.<sup>2</sup>; Lorente Moro, A.<sup>3</sup>; de Celis Ruiz, E.<sup>1</sup>; Higuera Ruiz de la Hermosa, A.<sup>1</sup>; Lorenzo Diéguez, M.<sup>1</sup>; Alonso de Leciñana Cases, M.<sup>1</sup>; Gómez-Escalona Escobar, C.<sup>4</sup>; Estebas Armas, C.<sup>1</sup>; Hervás Testal, C.<sup>1</sup>; Rígal Bobillo, R.<sup>1</sup>; Casado Fernández, L.<sup>1</sup>; González Martín, L.<sup>1</sup>; Ruiz Ares, A.<sup>1</sup>; Calleja Castaño, P.<sup>5</sup>; García Pastor, A.<sup>6</sup>; García Torres, A.<sup>7</sup>; Cruz Culebras, A.<sup>8</sup>; Ximénez-Carrillo Rico, Á.<sup>9</sup>; Rodríguez Rodil, N.<sup>10</sup>; Martínez Gómez, J.<sup>10</sup>; Fuentes Gimeno, B.<sup>1</sup>; Rodríguez-Pardo de Donlebún, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz; <sup>2</sup>Servicio de Urgencia Médica. SUMMA 112; <sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón; <sup>7</sup>Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Diaz; <sup>8</sup>Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal; <sup>9</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa; <sup>10</sup>Departamento de Informática. Servicio de Urgencia Médica. SUMMA 112.

**Objetivos:** Estudios epidemiológicos sugieren que los factores demográficos, socioeconómicos y educativos pueden influir en los tiempos