

## XIII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2020 (II)

Óscar Fernández, Xavier Montalban, Yolanda Aladro, Ana Alonso, Rafael Arroyo, Carmen Calles, Tamara Castillo-Triviño, Manuel Comabella, Lucienne Costa-Frossard, Lucía Forero, Ricardo Ginestal, Lamberto Landete, Miguel Llana, Sara Llufrí, M. Luisa Martínez-Ginés, José Meca-Lallana, Mar Mendibe, Celia Oreja-Guevara, Agustín Oterino, José M. Prieto, Lluís Ramió-Torrentà, Lucía Romero-Pinel, Nieves Téllez, Alfredo Rodríguez-Antigüedad

**Introducción.** Desde hace más de una década, tras el Congreso ECTRIMS, se celebra en España la reunión post-ECTRIMS, donde neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) se reúnen para revisar las novedades presentadas en el ECTRIMS.

**Objetivo.** En el presente artículo, publicado en dos partes, se resumen las ponencias de la reunión post-ECTRIMS, celebrada los días 16 y 17 de octubre de 2020 virtualmente.

**Desarrollo.** En esta segunda parte se destaca la importancia del género y la edad en la comprensión de la patología de la enfermedad y la optimización de su manejo. Se exponen los avances realizados en la EM pediátrica desde un punto de vista neuropsicológico y de neuroimagen. Por su parte, cobran especial protagonismo los hallazgos que contribuyen a realizar un enfoque del tratamiento más personalizado y a elegir la mejor estrategia de tratamiento (farmacológica y no farmacológica) para cada paciente. De igual forma, se abordan los resultados relacionados con las estrategias posibles que promuevan la remielinización. Aunque no hay grandes avances en el tratamiento de formas progresivas, se destacan algunos métodos cuantitativos para la clasificación de estos pacientes. Además, se incluyen los resultados sobre herramientas potenciales de evaluación y tratamiento de los déficits cognitivos, y algunos aspectos relevantes observados en el espectro de los trastornos de la neuromielitis óptica. Por último, se detallan los resultados de las ponencias consideradas como noticias de última hora en el ECTRIMS-ECTRIMS.

**Conclusiones.** Se presentaron avances principalmente sobre el conocimiento de la EM pediátrica, las estrategias de remielinización y la evaluación cognitiva en la EM.

**Palabras clave.** ACTRIMS. Congreso. ECTRIMS. EM. Esclerosis múltiple. Post-ECTRIMS.

### Introducción

Este artículo es la segunda parte del resumen de las ponencias presentadas en el post-ECTRIMS XIII, celebrado los días 16 y 17 de octubre de 2020 de forma virtual.

### Factores asociados al género en la patogenia y el manejo

Aunque se han observado diferencias entre hombres y mujeres respecto al metabolismo de los fármacos y a la aparición de acontecimientos adversos, el sexo no suele tenerse en cuenta en el diseño de ensayos clínicos ni al notificar dichos acontecimientos adversos en los estudios y en las fichas técnicas de los medicamentos [1].

Entre los factores que podrían influir en la susceptibilidad de la enfermedad según el género están los cambios hormonales que se dan en las mujeres a lo largo de su vida [2]. La evidencia más fehaciente

proviene de datos del embarazo, donde el aumento de hormonas sexuales se acompaña de una disminución en el riesgo de recaídas, mientras que la disminución de hormonas posparto conduce a un rebote de la actividad, si bien estos brotes se han visto reducidos con el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad [3]. En un estudio con datos de 1.640 embarazos del registro MSBase, se concluyó que el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad de alta eficacia antes de la concepción puede prevenir los brotes en el embarazo [4]. La menarquia, el embarazo y la lactancia no parecen influir en la discapacidad a largo plazo [5]. Tras la menopausia, sin embargo, sí aparece una fase más progresiva, aunque podría asociarse al envejecimiento *per se* [6].

La esclerosis múltiple (EM) es hasta dos o tres veces más frecuente en las mujeres [7], quizás debido a que el cromosoma X expresa múltiples genes de función inmunitaria y el cerebro es el órgano donde más se expresan [8]. Asimismo, las diferencias en la metilación del ADN del cromosoma X entre los progenitores pueden conducir a diferen-

Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga (Ó. Fernández; A. Alonso). Hospital Universitario Vall d'Hebron- CEMCAT (X. Montalban, M. Comabella); Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS (S. Llufrí); Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Universitario de Getafe (Y. Aladro); Hospital Universitario Quirónsalud (R. Arroyo); Hospital Universitario Ramón y Cajal (L. Costa-Frossard); Hospital Universitario Clínico de Madrid (R. Ginestal); Hospital General Universitario Gregorio Marañón (M.L. Martínez-Ginés); Hospital Clínico San Carlos-IDISSC-UCM, Madrid (C. Oreja-Guevara). Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (C. Calles). Hospital Universitario Donostia, San Sebastián (T. Castillo-Triviño). Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (L. Forero). Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia (L. Landete). Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (M. Llana); Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña (J.M. Prieto). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (J. Meca-Lallana). Hospital Universitario de Cruces, Bilbao (M. Mendibe, A. Rodríguez-Antigüedad). Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (A. Oterino). Hospital Universitario Dr. Josep Trueta y Hospital Santa Caterina-IDIBGI, Girona (L. Ramió-Torrentà). Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid (N. Téllez).

**Correspondencia:** Dr. Óscar Fernández. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Regional de Málaga. Universidad de Málaga. Av. de Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

**E-mail:** oscar.fernandez.sspa@gmail.com

**Agradecimientos:**

Los autores quisieran mostrar su agradecimiento a Laura Prieto del Val de Dynamic Science por los servicios prestados en la redacción del artículo.

**Financiación:**

La elaboración de este artículo ha sido financiada por Teva.

**Conflictos de interés:**

O.F. ha recibido honorarios por asesoría en juntas asesoras y como conferenciante en reuniones, y también ha participado o participa en ensayos clínicos u otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering; Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Actelion, Almirall, Araclón, Orizon y Ala-Diagnostics; X.M. ha recibido honorarios por asesoría, gastos de viaje para acudir a reuniones científicas y participar en *advisory boards* de ensayos clínicos de Actelion, Alexion, Bayer, Biogen, Celgene-BMS, Excemed, Merck, Sanofi-Genzyme, MedDay Pharmaceuticals, Multiple Sclerosis International Federation, NervGen, National Multiple Sclerosis Society, Novartis, Roche-Genentech, Teva y TG Therapeutics; Y.A. declara no tener conflicto de interés; A.A. ha recibido honorarios de Biogen, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, BMS, Sanofi-Genzyme y Almirall; R.A. ha recibido honorarios de Teva, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, Biogen, Roche, Almirall, Celgene y Bayer; C.C. ha recibido honorarios por ponencias o participar en *advisory boards* de Genzyme, Biogen, Roche, Novartis, Merck y Teva; T.C. ha recibido honorarios por asesoría, como conferenciante, o por apoyo en viajes de Almirall, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme y Teva; M.C. declara no tener conflictos de interés; L.C.F. ha recibido honorarios como ponente o moderadora, apoyo en viajes y asesoría en juntas asesoras de Biogen, Sanofi, Merck, Bayer, Novartis, Roche, Teva, Celgene, Ipsen, Biopas y Almirall; L.F. ha recibido honorarios por consultoría o conferenciante de Novartis, Biogen-Idec, Teva, Merck y Sanofi; R.G. y M.C. declaran no tener conflictos de interés; L.L. declara no tener conflictos de interés; M.L. ha recibido honorarios de Merck, Sanofi, Roche, Teva, Novartis, Bayer, Almirall, Celgene y Biogen; S.L. ha recibido honorarios por asesoría y como conferenciante de Biogen Idec, Novartis, Teva, Genzyme, Sanofi y Merck; M.L.M.G. ha recibido honorarios por asesoría y

ciencias sexuales en la expresión génica durante la respuesta inmunitaria [9]. Podría haber una regulación transcripcional diferente en función del sexo. En la encefalomiélitis autoinmunitaria experimental, la señalización de p38 en la microglía parece ser protectora únicamente en el sexo masculino [10].

**Avances en la esclerosis múltiple pediátrica****Resultados del registro de esclerosis múltiple sueco**

La prevalencia de la EM pediátrica es del 5-10% [11]. El pronóstico de esta enfermedad no es tan favorable como se pensaba. Tarda unos 10 años más en alcanzar fases progresivas, pero lo hace a una edad más temprana. El curso de la enfermedad es distinto. Presenta un mayor número de brotes en los primeros cinco años y una recuperación más rápida y completa de ellos [12].

Utilizando el registro sueco de EM (SMSreg) se observó un enlentecimiento del procesamiento de la información y una alteración de funciones ejecutivas desde fases tempranas de la enfermedad. Esta afectación cognitiva es precoz, independiente de la edad y de la duración de la enfermedad [13].

El impacto de la EM de inicio temprano tiene también repercusiones sociosanitarias. Estas personas cursan estudios superiores en menor proporción que la población general y requieren mayor cantidad de pensiones de discapacidad a una edad más temprana [11]. Esta situación trasciende a la siguiente generación, donde los hijos de personas con EM tienen menos estudios superiores y poder adquisitivo [11].

**Neuroimagen**

Los pacientes pediátricos tienen una alta actividad inflamatoria. Ya en edades muy tempranas se pueden observar agujeros negros y atrofia, incluso a pesar de una duración de la enfermedad breve y de la ausencia de progresión [13]. Uno de los grandes desafíos es encontrar correlaciones entre los cambios observados con las técnicas de neuroimagen en la sustancia blanca y la sustancia gris, y, a su vez, entre cada uno de los estos cambios y la función cognitiva o la fatiga [14].

**Perfil neuropsicológico**

La afectación cognitiva de los pacientes pediátricos va más allá de la velocidad de procesamiento. Otros dominios cognitivos, como la memoria episódica, la función visuoespacial y visuomotora, y el lengua-

je, están también alterados, independientemente del tiempo de evolución de la EM [15].

**Envejecimiento****Envejecimiento y fenotipos de esclerosis múltiple**

La edad modifica el fenotipo clínico [16]. A mayor edad, mayor tiempo para la recuperación del brote, mayor discapacidad si se retrasa el inicio del tratamiento modificador de la enfermedad y menor efecto de éste [17]. Adicionalmente, el estadio pre-progresión sólo depende de la edad y no del estadio clínico previo [18]. Los cambios en los mecanismos biológicos que ocurren durante el envejecimiento juegan en contra de la EM. La senescencia de los mecanismos genéticos-epigenéticos modularía la senescencia inmunológica, de la microglía, del complejo neurona-astrocito y de las funciones de los oligodendrocitos. El desarrollo de tratamientos futuros debería considerar estos mecanismos afectados por el envejecimiento [17].

**Neuroimagen**

La edad modifica también el fenotipo radiológico [19]. La edad es uno de los factores endógenos que aumenta la probabilidad de conversión [20] y se asocia con una probabilidad menor de lesiones en T<sub>1</sub> captantes de gadolinio y una probabilidad mayor de atrofia.

Se ha establecido un paradigma edad-cerebro con el que se puede predecir qué edad tiene el cerebro de un paciente basándose en su atrofia cerebral. La diferencia entre la edad calculada y la edad real se ha denominado *brain-predicted age difference*; a mayor diferencia, mayor edad del cerebro. Una alta *brain-predicted age difference* se da en pacientes con EM y se asocia con una progresión de la discapacidad más rápida [21].

**Perspectiva inmunológica e intervención**

El concepto 'inflamedad' describe la inflamación crónica que se incrementa con la edad y que, junto con la inmunosenescencia, contribuye a las enfermedades neurodegenerativas [22]. La inmunosenescencia prematura desempeña un papel importante en la progresión de la EM. Los niveles del factor de crecimiento nervioso  $\beta$  son distintos en función de la edad y las interleucinas proinflamatorias (IL-18) están aumentadas en los pacientes mayores, especialmente en los varones no tratados [23]. Al-

gunas de las intervenciones posibles sugeridas para disminuir la 'inflamada' son la restricción calórica y la reducción del consumo de metionina [24].

## Enfoques de tratamiento personalizados

### Identificación del tratamiento óptimo para cada paciente

La medicina personalizada persigue la adecuación del tratamiento a las características individuales de los pacientes, considerando diversos factores (Fig. 1). Dado que el arsenal terapéutico es cada vez mayor y que se desconoce si un paciente va a responder favorablemente a un determinado tratamiento [25], la elección de éste es todo un reto [26]. Por este motivo, se han desarrollado diversos modelos de predicción, entre los que se encuentra el modelo en dos fases, que tiene en cuenta las variables de riesgo de cada paciente. Este modelo se aplicó a 3.590 pacientes que recibieron natalizumab, dimetilfumarato, acetato de glatiramer o placebo en diversos ensayos clínicos y mostró que el riesgo de brotes basal modifica los efectos relativos y absolutos de los fármacos [27].

### Biomarcadores específicos de respuesta al tratamiento

La implementación de ciertos biomarcadores permitirá una medicina cada vez más personalizada. Un estudio de seguimiento prospectivo en EM remitente-recurrente ha mostrado que, en pacientes con características demográficas y clínicas similares, los porcentajes bajos de linfocitos B CD19<sup>+</sup> en la sangre o plasmoblastos antes de iniciar tratamiento con alemtuzumab predijeron un menor riesgo de acontecimientos adversos autoinmunitarios [28].

El valor predictivo los neurofilamentos de cadena ligera en el suero para la actividad de la enfermedad se ha estudiado en pacientes con síndrome clínicamente aislado y con EM remitente-recurrente con tratamientos modificadores de la enfermedad. Los resultados mostraron que los niveles de neurofilamentos de cadena ligera predicen la actividad, por lo que podrían utilizarse para monitorizar al paciente [29].

## Estrategias modificadoras de la enfermedad

### Escalado frente a inducción

La elección de medicamentos moderadamente efectivos y seguros con escalada posterior o de me-

**Figura 1.** Factores que se deben considerar en un enfoque de medicina personalizada. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple; RM: resonancia magnética.



dicamentos de mayor eficacia desde el principio es una cuestión clave en la práctica clínica [30]. No se dispone de información de ensayos clínicos sobre la eficacia de las diferentes estrategias de tratamiento, aunque se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados (TREAT-MS y DELIVER-MS) para determinar si una estrategia de tratamiento determinada previene mejor la discapacidad y la atrofia a largo plazo [31].

Un estudio con seguimiento de más de cinco años mostró que la estrategia de inducción era más efectiva que la de escalado para controlar la progresión de la discapacidad. Este efecto se incrementó a largo plazo (hasta los 10 años), incluso a pesar de que los pacientes del grupo de escalado hubieran pasado a fármacos de mayor eficacia [32].

### Discontinuación del tratamiento

Parece que la discontinuación del tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes mayores podría ser segura [33]. La combinación de una edad  $\geq 45$  años sin brotes o actividad radiológica durante  $\geq 4$  años se ha asociado con una alta probabilidad de seguir sin brotes tras suspender el tratamiento modificador de la enfermedad; mientras que  $\geq 45$  años con larga duración de la enfermedad y una puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* alta predijeron el riesgo de progresión [34]. También hay que tener en cuenta que casi la mitad de las personas mayores está muy satisfecha con su tratamiento modificador de la enfermedad y no

como conferenciante de Merck, Biogen, Novartis, Sanofi-Genzyme, Almirall, Bayer, Roche y Teva; J.M.L. ha recibido honorarios por realización de trabajos científicos y de consultoría de Almirall, Biogen, Bristol-Meyers Squibb, Genzyme, Merck, Novartis, Roche y Teva; M.M. declara no tener conflictos de interés; C.O.G. ha recibido honorarios por asesoría y como conferenciante de Biogen, Sanofi-Genzyme, Merck, Roche, Teva y Novartis, A.O. declara no tener conflicto de interés; J.M.P. ha recibido honorarios por asesoría en *advisory boards* y como conferenciante en reuniones, y también ha participado en ensayos clínicos u otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Actelion y Almirall; L.R.T. ha recibido honorarios por asesoría en *advisory boards* y compensación por su participación en programas educacionales, y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme y Almirall; L.R.P. ha recibido honorarios o pagos por participar en asesorías, colaboraciones como consultor y comunicaciones científicas, y ha recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Teva, Biogen Idec, Novartis, Merck-Serono, Genzyme, Almirall, Bayer y Roche; N.T. ha recibido honorarios por consultoría o

conferenciante de Biogen Idec, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva Neuroscience y Bristol Myers; A.R.A. declara no tener conflictos de interés.

Aceptado tras revisión externa: 06.05.21.

**Cómo citar este artículo:** Fernández O, Montalban X, Aladro Y, Alonso A, Arroyo R, Calles C, et al. XIII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2020 (II). *Rev Neurol* 2021; 72: 433-42. doi: 10.33588/rn.7211.2021172.

English version available at [neurologia.com](http://neurologia.com).

© 2021 Revista de Neurología

contempla su interrupción, aunque su enfermedad sea inactiva [35].

### Síndrome radiológico aislado

El síndrome radiológico aislado sigue generando mucha controversia y no hay información suficiente sobre su evolución, riesgo de progresión y pronóstico a largo plazo [36]. La recomendación actual es no tratar a estos pacientes y considerar este período como una ventana de oportunidad en la que se pueden implementar cambios en el estilo de vida [36]. Hay dos ensayos clínicos en fase III en marcha que pretenden unificar criterios en el manejo de estos pacientes.

### Dosis de tratamiento

Un estudio llevado a cabo en dos centros de Cataluña con pacientes tratados con rituximab ha demostrado que dosis bajas de este fármaco tenían la misma efectividad y mejor perfil de seguridad que dosis más altas. Ambos grupos eran homogéneos demográficamente y clínicamente [37]. Actualmente, se está llevando a cabo el ensayo clínico en fase III RIDOSE-MS, que evalúa dos regímenes de dosis de rituximab (500 mg cada seis meses frente a cada 12 meses).

## Estrategias para promover la remielinización

### Papel de los astrocitos en la remielinización

Los oligodendrocitos están en contacto estrecho con los astrocitos desde el inicio del desarrollo cerebral y se produce un entrelazado de las terminaciones de ambas células. A través de esta unión, los astrocitos proveen a los oligodendrocitos soporte nutricional y moléculas de colesterol, que serán utilizadas por los oligodendrocitos para la síntesis de la mielina [38]. Una vez que aparece la EM, se incrementa la reactividad astrocitaria y cambia la expresión de genes astrocitarios durante el proceso de remielinización. En las fases iniciales, se sobreexpresan genes de la vía Nrf2. Posteriormente, esta vía se va mitigando y al final del proceso se sobreexpresa otro tipo de genes que están asociados con la biosíntesis de colesterol. Estas dos rutas compiten; cuando la vía Nrf2 aumenta, la del colesterol está mermada. Sobre la base de estas observaciones, se sugiere complementar el estudio de las funciones de neuroprotección y de prormielinización de la vía Nrf2 como diana terapéutica [39].

### Mecanismos de remielinización

En la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, los ratones de mayor edad presentan un número mayor de lisosomas cargados de restos de mielina dentro de los fagocitos, que no pueden ser expulsados al exterior. En este proceso de eliminación de los lisosomas cargados de restos de mielina intervienen los receptores hepáticos X. En ratones de mayor edad, este mecanismo de eliminación está alterado, debido a que se produce un acúmulo de los lisosomas dentro de la célula que cristalizan y que perpetúan un ambiente proinflamatorio alrededor de la célula. Cuando se suplementa a los ratones mayores con un agonista de los receptores hepáticos X, las células liberan lisosomas, y se recupera la vía de aclaramiento y la capacidad de remielinización [40]. La resolución del ambiente inflamatorio es necesaria para que los oligodendrocitos puedan remielinizar [41].

### Papel de los aminoácidos

Las lesiones crónicas activas presentan desmielinización inflamatoria latente en su borde, fallo de remielinización y degeneración axonal. Estas lesiones se dan incluso en pacientes tratados con tratamientos modificadores de la enfermedad [42]. En la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, se ha detectado un aumento de aminoácidos esenciales alrededor de la lesión, sobre todo al inicio de la enfermedad. La proteína Slc7a5 (transportador de aminoácidos neutros de tamaño grande), que regula el flujo de aminoácidos del interior al exterior de la célula, está sobreexpresada dentro de la microglía de la lesión, lo que sugiere que se introduce un exceso de aminoácidos al interior de la célula. El bloqueo del transportador de aminoácidos neutros de tamaño grande regula la cantidad de aminoácidos dentro de la microglía, la cual cambia su fenotipo de ameboide a ramificada. Tras esta intervención, se produce un incremento en la diferenciación de oligodendrocitos y en la remielinización [43].

## Manejo farmacológico de la esclerosis múltiple progresiva

### Tratamientos disponibles

El número de fármacos autorizado para tratar las formas progresivas es aún limitado. En la EM secundaria progresiva con enfermedad activa está aprobado el siponimod. Además, se pueden utilizar en estos pacientes interferones, ocrelizumab, cladribina y ozanimod [44]. Actualmente se están es-

tudiando otros fármacos, como la simvastatina y el ibudilast, en fases clínicas avanzadas.

En la EM primaria progresiva, el ocrelizumab es el único tratamiento modificador de la enfermedad aprobado. Los resultados de los estudios no fueron positivos para los interferones, el acetato de glatiramer y el rituximab, aunque cabe señalar que sí se vio eficacia a largo plazo en un estudio unicéntrico en pacientes tratados con interferones y en pacientes más jóvenes con  $\geq 1$  lesión captante de gadolinio tratados con rituximab.

### Tiempo en tratamiento y progresión

Un estudio retrospectivo [45] observó que, en la EM primaria progresiva, una mayor exposición a los tratamientos modificadores de la enfermedad podría retrasar el tiempo hasta alcanzar una puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* de 7 (cabe destacar que los pacientes tratados eran más jóvenes, con una menor puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* y una menor duración de la enfermedad). Tratar a los pacientes más jóvenes e iniciar el tratamiento antes podría mejorar los resultados de la discapacidad a largo plazo.

### Métodos cuantitativos de clasificación de la esclerosis remitente-recurrente y la esclerosis múltiple secundaria progresiva

El diagnóstico de EM secundaria progresiva resulta desafiante, dado que no existen unos criterios diagnósticos claros y consensuados. Los métodos de clasificación de la EM remitente-recurrente y la EM secundaria progresiva, como el del EXPAND [46], el de Melbourne [47] o el árbol de decisión [48], difieren en varios de sus criterios, incluyendo el número de evaluaciones de la *Expanded Disability Status Scale* necesarias, la demostración de progresión mediante la *Expanded Disability Status Scale* o la consideración de la edad. La tabla I muestra los resultados de un estudio cuyo objetivo fue la validación de estos métodos de clasificación [49] y de otro que determinó las características de los pacientes clínicamente asignados a un curso de EM remitente-recurrente que fueron reclasificados como con EM secundaria progresiva cuando se aplicó el árbol de decisión [50].

### Disfunción cognitiva

#### Evaluación y monitorización

En los últimos años se han elaborado pruebas en

**Tabla I.** Estudios sobre métodos cuantitativos de clasificación de la EMRR y la EMSP.

	Método	Resultados
Forsberg et al [49]	Se utilizaron datos de registros de la República Checa (11.336 pacientes), Dinamarca (10.255), Alemania (23.185), Suecia (11.247) y el Reino Unido (5.086). Se aplicaron tres métodos de clasificación; método 1: criterios EXPAND; método 2: definición de la Universidad de Melbourne; método 3: árbol de decisión del Instituto Karolinska. Las clasificaciones se compararon con la asignación clínica, y se calculó la sensibilidad (EMSP como verdadero positivo), especificidad (EMRR como verdadero negativo) y precisión	El desempeño de clasificación general (sensibilidad, especificidad, precisión) entre los pacientes clasificables fue; método 1: (0,47; 0,85; 0,79); método 2: (0,77; 0,87; 0,85), método 3: (0,84; 0,83; 0,84). Las proporciones de pacientes no clasificables con cada método fueron; método 1: 20%, método 2: 32,2%, método 3: 0%
Hillert et al [50]	Se utilizaron los mismos datos de registros que en Forsberg et al. Se aplicó el método de árbol de decisión del Instituto Karolinska	Entre un 5 y un 25% de los pacientes no estaban bien clasificados: 8.372 pacientes con EMRR fueron reasignados como EMSP, aumentando la proporción de EMSP del 17 al 31%. Los pacientes reasignados eran más jóvenes, tenían más edad al inicio y habían experimentado una progresión más rápida a EMSP. La proporción de pacientes con TME fue del 36% en los asignados clínicamente a EMSP, mientras que fue del 69% en los reasignados como EMSP

EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

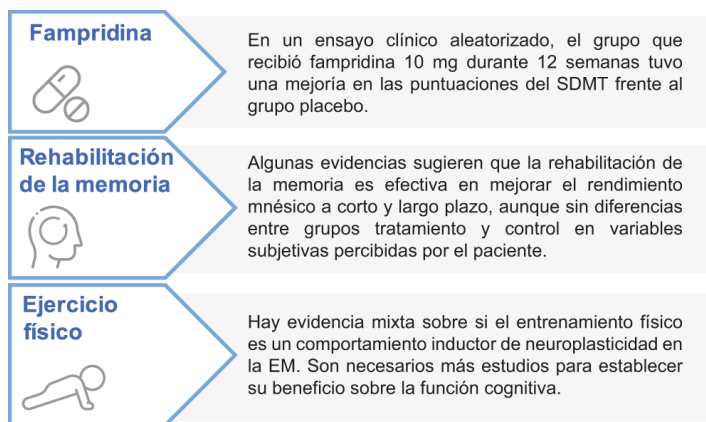
formato electrónico para la evaluación neuropsicológica. Entre sus ventajas destacan la fácil aplicación y la reducción del efecto aprendizaje, aunque es importante una supervisión técnica mientras se aplican [51].

La administración remota (por teléfono) de la exploración neuropsicológica parece equiparse a la administración presencial, ofreciendo una medida válida y fiable de la función cognitiva. Esto se ha demostrado tanto con la administración del *California Verbal Learning Test* [52,53] como del *Symbol Digit Modalities Test* [53], pruebas de gran utilidad para identificar la disfunción cognitiva [54].

### Predictores radiológicos de alteración cognitiva

La afectación cognitiva en la EM está determinada por las lesiones, el daño estructural y el grado de eficiencia de la red neuronal [55-59]. Aunque el daño estructural sea significativo, la eficiencia de la red evita que esto se traduzca en síntomas cognitivos mayores. En pacientes con síndrome clínicamente aislado, se ha encontrado una asociación entre la afectación del hipocampo y la memoria

**Figura 2.** Resultados de estudios sobre intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en el deterioro cognitivo de la esclerosis múltiple. SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*.



episódica verbal [56], y entre los lóbulos posteriores del cerebelo y la velocidad de procesamiento [58]. Desde el punto de vista funcional, la afectación cognitiva podría deberse a un fallo en los mecanismos de compensación consistentes en el reclutamiento de áreas cerebrales adicionales para la realización de una tarea. Este fallo en estos mecanismos puede deberse a que la compensación no se produzca o a que lo haga de forma maladaptativa [60].

### Tratamiento

Varios ensayos clínicos en fase III con tratamientos modificadores de la enfermedad han incluido la afectación cognitiva entre las variables del estudio, aunque, en la mayoría de los casos, no se definió como variable primaria. Por ello, a pesar de que se hayan obtenido efectos positivos, la naturaleza de la evidencia no es lo suficientemente robusta como para realizar recomendaciones concretas sobre el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad específicos en la afectación cognitiva. Para poder realizarlas, se necesitarían ensayos clínicos aleatorizados cuya variable de resultado principal fuera la cognición [61].

Por el momento (Fig. 2), existen evidencias del efecto beneficioso sobre ciertos procesos cognitivos de algunas intervenciones, como el tratamiento con dalfampridina [62], la rehabilitación cognitiva [63] y el ejercicio físico [64]. Se necesitan más estudios que confirmen estas evidencias.

### Innovaciones en la terapia sintomática y la rehabilitación

A pesar de que el impacto de la fatiga en la calidad de vida y en la carga social es alto, sigue siendo uno de los síntomas más difíciles de tratar, aunque se han propuesto algunos abordajes farmacológicos y no farmacológicos para ello.

Dentro de los abordajes no farmacológicos se encuentran las terapias psicológicas, como el entrenamiento cognitivo, que parecen ejercer una mejoría en el 50% de los pacientes, y las estrategias de ahorro de energía, que han mostrado un impacto favorable moderado [65]. El *neurofeedback* también podría mejorar la cognición. Un estudio piloto con 14 pacientes mostró que los pacientes que aprendieron a regular el ritmo sensoriomotor en el electroencefalograma tras recibir *feedback* visual tuvieron una mejoría en los parámetros de la resonancia magnética, que a su vez se correlacionó con una mejoría en la cognición [66].

En cuanto a las terapias farmacológicas, el estudio TRIUMPHANT-MS sobre el uso de amantadina, modafinilo y metilfenidato durante cinco semanas mostró que no se produjeron cambios en la *Modified Fatigue Impact Scale*. Además de no mejorar la fatiga, estos tratamientos ocasionaron un mayor número de acontecimientos adversos en comparación con el grupo placebo [67]. El estudio COMBOMS se diseñó para analizar la efectividad de la terapia cognitivo-conductual, el tratamiento con modafinilo o la combinación de ambos. Además, pretende identificar si la respuesta al tratamiento acontece en función de los subtipos de EM o de otras covariables, como el sueño y la depresión.

### Perspectivas globales sobre el espectro de los trastornos de la neuromielitis óptica

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica se siguen considerando una enfermedad rara [68] que se caracteriza por brotes más graves con peor recuperación que la EM y con un efecto negativo en la calidad de vida [69].

El descubrimiento de los anticuerpos antiacuaporina-4 (AQP4-IgG) ha sido uno de los mayores hitos para el diagnóstico de trastornos del espectro de la neuromielitis óptica. Sin embargo, no todas las técnicas que se usan para su detección tienen la misma sensibilidad y especificidad. La técnica de cultivos celulares parece que es la más precisa. Los casos pediátricos con AQP4-IgG positivos responden bien al tratamiento, especialmente al rituximab en primera línea [70].

Tabla II. Noticias de última hora.

	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones
Lohrberg et al [72]	Investigar los efectos de la pérdida astrocítica primaria sobre la regeneración y la remielinización de las lesiones	Estudiaron material de autopsia de pacientes con CPM; en la EAE, caracterizaron la activación y la diferenciación de CPO	Hubo una rápida activación del reservorio parenquimatoso NG2 + CPO en la lesión libre de astrocitos, lo que condujo a una extensa proliferación de CPO. Una semana después del inicio de la lesión, la mayoría de las células derivadas de las CPO parenquimatosas expresaron BCAS1, lo que indicó la transición a un estado premielinizante	Las interacciones astrocitos-oligodendrocitos son importantes para la remielinización. Se necesita determinar aún más el impacto de la disfunción de los astrocitos en la eficiencia de la remielinización
Brown et al [73]	Evaluar la seguridad y la eficacia del bexaroteno (un agonista del RXR utilizado en el linfoma cutáneo de células T) como terapia remielinizante	Ensayo de fase 2a, doble ciego, con pacientes con EMRR de 18 a 50 años tratados con dimetilfumurato, asignados al azar a bexaroteno o placebo durante seis meses	El resultado de la variable principal fue negativo: no hubo diferencias entre los grupos en el cambio en la tasa de transferencia de magnetización media de las lesiones submedianas, aunque sí que hubo cambios significativos en las lesiones supermedianas y en la latencia de los potenciales evocados visuales. En el grupo con bexaroteno, el 20% discontinuó y el 48% necesitó reducción de la dosis	Aunque el resultado de la variable principal fue negativo, los resultados de las variables secundarias/exploratorias muestran que el bexaroteno ejerce un pequeño efecto biológico. La tolerancia del bexaroteno fue pobre
Watanabe et al [74]	Examinar la capacidad para diferenciar NMOSD, MOG y EMRR por cuatro biomarcadores de granulocitos neurotróficos en el LCR: Ela, MPO, MMP-8 y NGAL	Se evaluó el LCR de pacientes con NMOSD, MOG y EMRR para Ela, MPO, MMP-8 y NGAL, y se comparó con marcadores de daño neuronal (NfL) y de astrocitos (GFAP, S100B) con ELISA convencional o SIMOA	Todos los pacientes tenían niveles elevados de NfL, mientras que los niveles de GFAP aumentaron solo en los NMOSD. En la MOG, la Ela, la MPO y la MMP-8 aumentaron frente a los controles y la EMRR aguda. En los NMOSD agudos, los niveles de S100B y GFAP aumentaron en el 89 y el 83% de los pacientes, respectivamente, frente a los valores medios de MOG. En los NMOSD agudos, la EDSS se correlacionó con los cuatro biomarcadores y GFAP, pero no con NfL y S100B	Dado que los cuatro biomarcadores de granulocitos neutrófilos se pueden medir en pocas horas, en comparación con un tiempo de respuesta de hasta dos semanas para los ensayos basados en células para AQP4 y MOG, podrían respaldar la toma de decisiones individuales para la intervención terapéutica aguda
Collorone et al [75]	Detectar, utilizando técnicas de RM cuantitativa multiparamétricas, alteraciones clínicamente relevantes no capturadas por una RM convencional	En un escáner 3 T, se obtuvieron exploraciones estructurales del cerebro y la médula espinal, y NODDI del cerebro en pacientes con CIS o EM (n = 46), y controles (n = 13). Se midió el NDI y el ODI con NODDI, y el TSC con RM 23Na	Los pacientes mostraron mayor ODI en la sustancia blanca de apariencia normal, incluido el cuerpo caloso, donde también mostraron menor NDI y mayor TSC, frente a los controles. En la materia gris, los controles frente a los pacientes tenían menor ODI en las cortezas frontal, parietal y temporal; menor NDI en las cortezas parietal, temporal y occipital; y TSC más alto en las cortezas límbica y frontal. Los volúmenes cerebrales no difirieron entre pacientes y controles. En los pacientes, un mayor ODI en el cuerpo caloso se asoció con un peor rendimiento en la prueba de la marcha	Una mayor dispersión axonal en la materia blanca de apariencia normal y una densidad axonal reducida en el cuerpo caloso sugieren que esta estructura podría verse afectada pronto. Las alteraciones en las NODDI se observaron en la materia gris en áreas específicas. La técnica de RM 23Na podría detectar una patología clínicamente relevante en la EM muy temprana
Horton et al [76]	Estimar la asociación entre la microbiota intestinal y la actividad posterior de la enfermedad en la EM de inicio pediátrico	Se recolectaron muestras de heces y se analizaron con la secuenciación de ARNr 16S de la región V4. Las ASV se identificaron utilizando DADA2	De los 270 ASV incluidos en los análisis, 20 fueron significativos (p < 0,05); por ejemplo, la presencia de <i>Blautia stercoris</i> se asoció con un mayor riesgo de brote. Se identificaron seis módulos de ASV. Los valores más altos del gen propio de un módulo se asociaron con un mayor riesgo de brote. En este módulo se incluyeron cuatro ASV asociados con un mayor riesgo de brote: <i>Blautia massiliensis</i> , <i>Dorea longicatena</i> , <i>Coproccoccus comes</i> y una especie desconocida del género <i>Subdoligranulum</i>	No hay grandes diferencias en la composición de la microbiota intestinal asociadas a los brotes, pero sí que hay algunas especies bacterianas del género <i>Blautia</i> que parecen asociarse a los brotes
Yaldizli et al [77]	Evaluar si la interrupción de los TME debido al embarazo conduce a un aumento de los niveles de NfL	Se documentaron embarazos de forma prospectiva del estudio de cohorte suizo de EM. Las muestras de suero se recolectaron cada 6 o 12 meses y se analizaron mediante SIMOA	Se discontinuó el TME en 13 de 72 embarazos. Los niveles de NfL fueron en promedio un 22% más altos durante el parto que fuera de él. Hubo 29 brotes durante los pospartos, que se asociaron con un 98% más de NfL. El efecto del parto sobre los NfL desapareció después de incluir la exposición a TME en el modelo. Las pacientes en TME tenían niveles de NfL un 12% más bajos frente a las pacientes sin TME	Los NfL podrían ser una medida sensible y mínimamente invasiva para medir la actividad de la enfermedad en el embarazo. Las estrategias que permitan continuar con TME durante el embarazo podrían estar justificadas

ASV: variantes de la secuencia de amplicones; BCAS1: secuencia 1 amplificada del carcinoma de mama; CIS: síndrome clínico aislado; CPM: mielínolisis pontina central; CPO: células precursoras de oligodendrocitos; DADA2: algoritmo de eliminación de ruido de amplicón divisivo-2; EAE: encefalomiélitis autoinmunitaria experimental; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; Ela: elastasa; ELISA: análisis de inmuoadsorción ligado a enzimas; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; LCR: líquido cefalorraquídeo; MMP-8: metaloproteínasa de matriz 8; MOG: enfermedades asociadas al anticuerpo anti-MOG; MPO: metaloproteínasa de matriz-8; NDI: índice de densidad de neuritas; NfL: neurofilamentos de cadena ligera; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; NMOSD; trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; NODDI: imágenes de dispersión y densidad de orientación de neuritas; ODI: índice de dispersión de orientación; RM: resonancia magnética; RXR: receptor X del ácido retinoico; SIMOA: ensayo de matriz de una sola molécula; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; TSC: concentración total de sodio.

El comportamiento de las células B vírgenes ha sido estudiado en pacientes con anti-MOG y anti-AQP4 positivos en diferentes escenarios [71]. En el primero, previo al tratamiento, los pacientes con anti-AQP4 tuvieron un incremento de células B transicionales (CD36<sup>+</sup> y CD27<sup>-</sup>) que no se observó en los pacientes con anti-MOG. Tras el tratamiento con esteroides, tanto en los pacientes con anti-MOG como con anti-AQP4, hubo una disminución de las células B transicionales. Esta supresión se correlacionó con el tiempo de administración del tratamiento.

### Noticias de última hora

Como viene siendo habitual en las últimas ediciones, el evento terminó con las noticias de última hora. La tabla II describe estos estudios, enmarcados dentro de diversas temáticas, como los procesos de remielinización y su posible abordaje terapéutico [72,73], los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo [74], los correlatos microestructurales y metabólicos del primer evento desmielinizante [75], la asociación entre bacterias intestinales y brotes en la EM pediátrica [76] y el papel de los neurofilamentos de cadena ligera como biomarcadores en el embarazo [77].

### Conclusiones

En la pasada edición del post-ECTRIMS se abordó la importancia que los factores demográficos, particularmente la edad, podrían tener en la EM. Se propuso un manejo proactivo en pacientes pediátricos y se destacaron avances en el estudio de la precisión de biomarcadores pronósticos en el suero, como los neurofilamentos de cadena ligera. Se comentaron métodos cuantitativos de clasificación que podrían ayudar a identificar a los pacientes con EM remitente-recurrente que hayan iniciado una evolución progresiva. Respecto a los procesos de remielinización, se ha visto que la inflamación es relevante, por lo que el control de la inflamación latente podría favorecer la remielinización.

En un futuro cercano, se prevé que el desarrollo de escalas y dispositivos electrónicos cambie el abordaje de la exploración cognitiva en la EM. La evaluación del daño focal en estructuras implicadas en el deterioro cognitivo mediante resonancia magnética podría convertirse en un marcador subrogado de la enfermedad.

Los datos presentados proporcionan información que permitirá realizar un abordaje cada vez más personalizado con los pacientes, en el que se

tenga en consideración tanto sus características personales como las de su enfermedad y en el que se detecte, de la forma más precisa posible a través de los biomarcadores, su diagnóstico, evolución y potencial respuesta a los tratamientos disponibles.

### Bibliografía

1. Bove R. Gender based approach to MS therapeutics. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
2. Vukusic S. Age related hormonal changes and MS in women. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
3. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, Xiang AH, Wu J, Kerezsi EH, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2020; 94: e1939-49.
4. Yeh W, Widyastuti P, Van Der Walt A, Stankovich J, Gresle M, Havrdova E, et al. Pregnancy in a modern day multiple sclerosis cohort: predictors of relapse during pregnancy. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
5. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, Perez-Hoyos S, Arrambide G, Negrotto L, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92: e1507-16.
6. Baroncini D, Annovazzi PO, De Rossi N, Mallucci G, Torri Clerici V, Tonietti S, et al. Impact of natural menopause on multiple sclerosis: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1201-6.
7. Voskuhl R. Sex chromosomes in MS susceptibility. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
8. Itoh Y, Golden LC, Itoh N, Matsukawa MA, Ren E, Tse V, et al. The X-linked histone demethylase Kdm6a in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes modulates autoimmunity. *J Clin Invest* 2019; 129: 3852-63.
9. Golden LC, Itoh Y, Itoh N, Iyengar S, Coit P, Salama Y, et al. Parent-of-origin differences in DNA methylation of X chromosome genes in T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 26779-87.
10. McGill M, Richman A, Boyd J, Fretze S, Kremtsov D. p38 MAP kinase signaling in microglia plays a sex-specific protective role in CNS autoimmunity by regulating microglial transcriptional states. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
11. McKay KA. Lessons from across the lifespan. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
12. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92: e2764-73.
13. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term cognitive outcomes in patients with pediatric-onset vs adult-onset multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1028-34.
14. Banwell B. New research in Peds MS imaging. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
15. Till C. Impact of POMS on cognition. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
16. Zeydan B. Aging & multiple sclerosis phenotypes. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
17. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of age on multiple sclerosis disease activity and progression. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20: 24.
18. Zeydan B, Kantarci OH. Progressive forms of multiple sclerosis: distinct entity or age-dependent phenomena. *Neurol Clin* 2018; 36: 163-71.
19. Ciccarelli O. Aging and MS: an MRI perspective. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
20. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169-80.
21. Cole JH, Raffel J, Friede T, Eshaghi A, Brownlee WJ, Chard D, et al. Longitudinal assessment of multiple sclerosis with the brain-age paradigm. *Ann Neurol* 2020; 88: 93-105.



22. Costantini E, D'Angelo C, Reale M. The role of immunosenescence in neurodegenerative diseases. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 6039171.
23. Laroche C. Aging in MS: immunological perspective and potential intervention. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
24. Roy DG, Chen J, Mamane V, Ma EH, Muhire BM, Sheldon RD, et al. Methionine metabolism shapes T helper cell responses through regulation of epigenetic reprogramming. *Cell Metab* 2020; 31: 250-66.
25. Giovannoni G. Customized management of individuals with MS using approved therapies. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
26. Sormani M. Trial design customized for clinical subsets of MS. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
27. Pellegrini F. A two-stage prediction model for heterogeneous effects of many treatment options: application to drugs for multiple sclerosis. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
28. Walo Delgado P, Monreal E, Medina S, Quintana E, Sainz de la Maza S, Comabella M, et al. Predictive biomarkers of the development of autoimmunity in patients treated with alemtuzumab. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
29. Yaldizli Ö, Benkert P, Maceski A, Barakovic M, Todea R, Cagol A, et al. Value of serum neurofilament light chain levels as a biomarker of suboptimal treatment response in MS clinical practice. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
30. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 973-80.
31. Mowry EM. Escalation versus aggressive treatment algorithms. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
32. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, et al. Comparison of disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
33. Corboy J. When is it appropriate to discontinue DMT? *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
34. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler* 2017; 23: 1241-8.
35. McGinley MP, Cola PA, Fox RJ, Cohen JA, Corboy JJ, Miller D. Perspectives of individuals with multiple sclerosis on discontinuation of disease-modifying therapies. *Mult Scler* 2020; 26: 1581-9.
36. Lebrun-Frenay C. Management of RIS. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
37. Midaglia L, Alvarez Bravo G, Robles Cedeño R, Zabalza A, Quibus L, Carbonell-Mirabet P, et al. Rituximab treatment for MS: an observational multicentric dose comparison. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
38. Molina-Gonzalez I, Miron VE. Astrocytes in myelination and remyelination. *Neurosci Lett* 2019; 713: 134532.
39. Miron VE. Dual function of astrocytes in remyelination regulated by Nr2f2. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
40. Cantuti-Castelvetri L, Fitzner D, Bosch-Queralt M, Weil MT, Su M, Sen P, et al. Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system. *Science* 2018; 359: 684-8.
41. Simons M. Mechanisms of remyelination in the CNS. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
42. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1474-83.
43. Huang J. Role of aminoacid transport in microglia/macrophages in CNS remyelination. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
44. Montalban X. Management of Progressive MS with Approved DMT. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
45. Fonderico M, Portaccio E, Iaffaldano P, Pastò L, Razzolini L, Belliniva A, et al. Disease modifying treatment may delay time to wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: a real-life cohort. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
46. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263-73.
47. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395-405.
48. Ramanujam R, Zhu F, Fink K, Danylaite Karrenbauer V, Lorscheider J, Benkert P, et al. Accurate classification of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; [Epub ahead of print].
49. Forsberg L, Glaser A, Manouchehrinia A, Ramanujam R, Spelman T, Klyve P, et al. Validation of three secondary progressive multiple sclerosis classification methods in five registries within the SPMS Research Collaboration Network. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
50. Hillert J, Forsberg L, Manouchehrinia A, Ramanujam R, Spelman T, Klyve P, et al. Ongoing disease modifying treatment associated with mis-classification of secondary progressive as relapsing-remitting multiple sclerosis. *ECTRIMS-ACRIMS*; Virtual 2020.
51. Wojcik CM, Beier M, Costello K, DeLuca J, Feinstein A, Goverover Y, et al. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2019; 25: 1848-69.
52. Barcellos LF, Bellesis KH, Shen L, Shao X, Chinn T, Frndak S, et al. Remote assessment of verbal memory in MS patients using the California Verbal Learning Test. *Mult Scler* 2018; 24: 354-7.
53. Barcellos LF, Horton M, Shao X, Bellesis KH, Chinn T, Waubant E, et al. A validation study for remote testing of cognitive function in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 795-8.
54. Benedict RH, Pol J, Yasin F, Hojnacki D, Kolb C, Eckert S, et al. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 71-8.
55. Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1161-7.
56. Planche V, Ruet A, Coupé P, Lamargue-Hamel D, Deloire M, Pereira B, et al. Hippocampal microstructural damage correlates with memory impairment in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 1214-24.
57. Planche V, Panatier A, Hiba B, Ducourneau E-G, Raffard G, Dubourdieu N, et al. Selective dentate gyrus disruption causes memory impairment at the early stage of experimental multiple sclerosis. *Brain Behav Immun* 2017; 60: 240-54.
58. Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, Munsch F, Deloire M, Coupé P, et al. Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 146-51.
59. Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, Strik M, Wink AM, Uitdehaag BM, et al. Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 776-83.
60. Loitfelder M, Fazekas F, Koschutnig K, Fuchs S, Petrovic K, Ropele S, et al. Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis - insights from a longitudinal fMRI study. *PLoS One* 2014; 9: e93715.
61. Chen MH, Goverover Y, Genova HM, DeLuca J. Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: a systematic review. *CNS Drugs* 2020; 34: 599-628.
62. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, Ferrante I, Prosperini L, Borriello G, et al. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 93: e733-46.
63. das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008754.

64. Sandroff BM, Jones CD, Baird JF, Motl RW. Systematic review on exercise training as a neuroplasticity-inducing behavior in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34: 575-88.
65. Braley T. Rehabilitative and pharmacological therapies for MS fatigue: current trends and gaps in knowledge. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
66. Pinter D, Fruhwirth V, Kober S, Khalil M, Neuper C, Wood G, et al. MRI correlates of cognitive improvement after home-based EEG neurofeedback training in MS: a pilot study. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
67. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguino M, et al. Randomized trial of amantadine, modafinil and, methylphenidate for multiple sclerosis fatigue. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
68. Kim S-H, Mealy MA, Levy M, Schmidt F, Ruprecht K, Paul F, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2018; 91: e2089-99.
69. Mealy MA, Boscoe A, Caro J, Levy M. Assessment of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using the EQ-5D. *Int J MS Care* 2019; 21: 129-34.
70. Paolillo RB, Hacoen Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens A, Lechner C, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD. A multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e837.
71. Janssen M, Bruijstens A, Van Langelaar J, Wong Y, Wierenga-Wolf A, Melief M, et al. Naive B cells in neuromyelitis optica spectrum disorders: impact of steroid use and relapse occurrence. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
72. Lohrberg M, Winkler A, Franz J, Van Der Meer F, Barrantes-Freer A, Stadelmann C. Primary astrocytopathy has a detrimental effect on remyelination efficacy of parenchymal oligodendrocyte precursor cells. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
73. Brown W, Cunniffe N, Prados F, Kanber B, Jones J, Needham E, et al. Phase 2 clinical trial evidence that a retinoid-X receptor agonist promotes remyelination in people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
74. Watanabe M, Schaedelin S, Maceski A, Rey D, Oechtering J, Lambert J, et al. Neutrophil granulocyte markers in cerebrospinal fluid differentiate NMOSD and anti-MOG antibody associated disease from MS in acute disease phase. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
75. Collorone S, Prados F, Kanber B, Cawley N, Tur C, Grussu F, et al. Brain microstructural and metabolic alterations detected in vivo at the onset of the first demyelinating event. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
76. Horton M, McCauley K, Graves J, Ness J, Harris Y, Benson L, et al. Network analysis identifies gut bacteria associated with multiple sclerosis relapse among pediatric-onset patients. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.
77. Yaldizli Ö, Benkert P, Bedussi F, Schaedelin S, Oechtering J, Ceschi A, et al. Interrupting disease modifying treatment for pregnancy in multiple sclerosis – effect on disease activity and serum neurofilament light chain. *ECTRIMS-ACRIMS; Virtual* 2020.

### 13<sup>th</sup> Post-ECTRIMS Meeting: review of the new developments presented at the 2020 ECTRIMS Congress (II)

**Introduction.** For more than a decade, after the ECTRIMS Congress, Spain has hosted the Post-ECTRIMS meeting, where neurologists with expertise in multiple sclerosis (MS) meet to review the new developments presented at the ECTRIMS.

**Aim.** This article, published in two parts, summarises the presentations of the post-ECTRIMS meeting, held online on 16 and 17 October 2020.

**Development.** This second part highlights the importance of gender and age in understanding the pathology of the disease and optimising its management. The advances made in paediatric MS, from a neuropsychological and neuroimaging point of view, are presented. In turn, special attention is paid to the findings that contribute to a more personalised approach to therapy and to choosing the best treatment strategy (pharmacological and non-pharmacological) for each patient. Similarly, results related to possible strategies to promote remyelination are addressed. Although there are no major advances in the treatment of progressive forms, some quantitative methods for the classification of these patients are highlighted. In addition, the study also includes results on potential tools for assessment and treatment of cognitive deficits, and some relevant aspects observed in the spectrum of neuromyelitis optica disorders. Finally, the results of the papers considered as breaking news at the ECTRIMS-ACRIMS are detailed.

**Conclusions.** Most of the advances presented were related to the knowledge of paediatric MS, remyelination strategies and cognitive assessment in MS.

**Key words.** ACRIMS. Congress. ECTRIMS. MS. Multiple sclerosis. Post-ECTRIMS.