



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2021-2022

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: EFECTOS DEL DEPORTE SOBRE LOS NEUROFILAMENTOS

AUTOR: FRANCISCO JOSÉ SALGUERO VENEGAS
TUTOR: MARÍA DE LAS NIEVES TÉLLEZ LARA

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	5
OBJETIVO PRIMARIO	5
OBJETIVOS SECUNDARIOS	6
MATERIAL Y MÉTODO	6
DISEÑO DE ESTUDIO	6
METODOLOGÍA	6
POBLACIÓN DE ESTUDIO	6
VARIABLES	7
OBTENCIÓN DE MUESTRAS	7
DETERMINACIÓN DE NEUROFILAMENTOS (NFs)	8
RESULTADOS	9
CONCLUSIÓN	14
DISCUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	19
PÓSTER	20

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad disimmune, neurodegenerativa y crónica del sistema nervioso central; cuyos mecanismos patogénicos principales son la neuroinflamación y la neurodegeneración. Los neurofilamentos son proteínas estructurales del citoesqueleto de las neuronas que sirven como biomarcador de daño axonal y neurodegeneración. Mediante un programa de entrenamiento de resistencia de 6 semanas de duración seguido por 11 pacientes, se comprobó que la concentración de los neurofilamentos en sangre descendió de manera significativa 1 semana después de la intervención. Este descenso se mantuvo durante al menos 4 semanas después de haber acabado el programa de ejercicio físico, lo que sugiere el potencial efecto neuroprotector del ejercicio físico de resistencia como tratamiento para estos enfermos.

Palabras claves: esclerosis múltiple, neurofilamento, neurodegeneración, ejercicio físico.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad disimmune, neurodegenerativa y crónica del sistema nervioso central (SNC). Supone la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica [1]. La prevalencia de la EM en España es de 130 casos por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 4-5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia alta de la enfermedad [2]. Y aunque la etiología es desconocida, los mecanismos patogénicos principales que subyacen a la enfermedad son la neuroinflamación y la neurodegeneración que acontecen desde el inicio de la enfermedad [1]. En general, se cree que los linfocitos T autoreactivos reaccionan frente a ciertos antígenos en la periferia, que activan y reclutan linfocitos B. La entrada de estas células al interior del SNC pone en marcha cascadas locales de inflamación que involucran nuevo reclutamiento celular, activación de la cascada del complemento, depósito de Ig, daño mitocondrial, incremento de estrés oxidativo y depósito de sustancias tóxicas que reaccionan contra los componentes de la mielina, activan la microglía y los macrófagos, lo que daña las vainas de mielina dejando al axón desprovisto de protección y vulnerable a la degeneración axonal y posteriormente muerte neuronal.

La representación clínica de la neuroinflamación, son los brotes de la enfermedad y la aparición de nuevas lesiones en estudios de neuroimagen. La representación de la neurodegeneración, es la acumulación progresiva de discapacidad y la atrofia del SNC. Además, estos mecanismos están modulados por otros como la remielinización,

fenómeno espontáneo que se da en un intento fisiológico de reparación. Atendiendo a estos criterios, tradicionalmente se ha clasificado la EM en cuatro fenotipos: remitente-recurrente (EMRR), primaria progresiva (EMPP), secundaria progresiva (EMSP) y progresiva recurrente (EMPS). En la práctica clínica, esta clasificación presenta limitaciones y con frecuencia existe una superposición entre los distintos subtipos de la enfermedad [1]. La evolución de la enfermedad está sujeta a una gran variabilidad interindividual, incluso en sujetos con el mismo fenotipo de EM; lo cual supone un reto a la hora de predecir la respuesta y optimizar el tratamiento [1].

Debido a esta complejidad en el diagnóstico y clasificación de la EM, actualmente se está estudiando la utilización de biomarcadores que aporten información adicional. Este es el caso de los neurofilamentos (Nf).

Los Nf son proteínas estructurales del citoesqueleto del axón que se comportan como un biomarcador de destrucción axonal [3]. Los Nf se liberan constantemente de los axones rotos [4], lo que refleja el envejecimiento neuronal fisiológico [5]. Sin embargo, en situaciones de daño axonal patológico, los Nf se liberan en grandes cantidades en el espacio extracelular, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en un 2% en la sangre [5]. Las concentraciones de Nf en sangre y LCR son dependientes de la edad, pero también están elevadas en diferentes enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington o la EM en comparación con las personas sanas [6]. En EM, los Nf se han asociado con distintos marcadores clínicos y radiológicos de inflamación y neurodegeneración como la tasa de brotes, la carga lesional en secuencias T2 y el número de lesiones que realzan con gadolinio en la resonancia magnética cerebral (RM) [3]. Los niveles de Nf alcanzan su punto máximo a las 3-4 semanas después de un brote y permanecen elevados durante los siguientes 6-12 meses [5]. También se ha demostrado que la tasa de brotes en los últimos 12 meses es el principal predictor de niveles elevados de Nf [7]. En ensayos se ha constatado la eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) en disminuir las concentraciones de Nf [8].

A pesar de los recientes avances en la terapia de la EM, especialmente el tratamiento de la neuroinflamación, necesitamos explorar otras intervenciones para tratar la neurodegeneración. El ejercicio físico (EF) parece ser una de las estrategias de tratamiento complementario más prometedoras en diferentes enfermedades neurodegenerativas.

La atrofia cerebral es un proceso natural que progresa con el envejecimiento [9], pero que se acelera en diferentes enfermedades neurodegenerativas de las que la

enfermedad de Alzheimer (EA) es el caso extremo. Varios estudios informan que el EF es una estrategia prometedora para prevenir el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral en la EA. En particular, el ejercicio aeróbico y la mejoría de la capacidad cardiovascular parecen suprimir la atrofia cerebral global y regional para aumentar eficazmente el volumen cerebral [10,11,12]. En EM se ha demostrado que diferentes tipos de ejercicio mejoran la fuerza muscular, la calidad de vida, la capacidad cognitiva, la fatiga y el estado de ánimo [13]. Sin embargo, existe poca evidencia de que el ejercicio ayude a reducir la atrofia cerebral o la progresión de la enfermedad. Alguna evidencia preliminar en modelos animales y personas con EM sugiere que el ejercicio podría tener un efecto neuroprotector, pero esto aún no está confirmado. El EF ha demostrado eficacia en un estudio con 39 pacientes con EM que examinó la asociación entre los niveles de actividad física y las medidas volumétricas cerebrales de la RM en la EM. Este estudio proporcionó la primera evidencia de que la actividad física de moderada a vigorosa se relaciona positivamente con los volúmenes de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) de todo el cerebro y estructuras de SG profundas que están involucradas en las funciones motoras y cognitivas en la EM [14]. El posible efecto neuroprotector del EF se atribuye a la inducción de la secreción de neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso (NGF) o el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); implicados en procesos de neurogénesis, neuroregeneración, remielinización o neuroplasticidad cerebral. La concentración de BDNF aumenta durante los brotes de la enfermedad y su valor se ha relacionado positivamente con una mejor recuperación clínica del brote [15]. Se ha observado que este mecanismo protector disminuye con la edad y la duración de la enfermedad, lo que contribuye a una recuperación incompleta del brote y a la acumulación de discapacidad [15]. Existe evidencia de que la realización de actividad física favorece la inducción de estos factores y que incluso un solo episodio de EF en pacientes con EM puede inducir la producción de estos factores neurotróficos [16].

La relación entre EF y Nf se ha explorado en otras enfermedades neurodegenerativas como la EA o la enfermedad de Huntington con resultados prometedores en los diferentes estudios [17,18]; sin embargo, hasta ahora no se ha establecido esta relación entre el EF y los niveles de Nf en pacientes con EM.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar el efecto que tiene un programa de ejercicio físico sobre la concentración de Nf en suero en pacientes con EM

Objetivos secundarios

El estudio tiene otros objetivos secundarios que no se describirán en este trabajo, como son, los cambios en la masa muscular y ósea de los pacientes sometidos al programa, cambios en la fuerza muscular y adherencia al programa de fuerza.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de estudio

Este es un estudio longitudinal analítico de tipo ensayo antes-después.

Metodología

Población de estudio

No disponemos de evidencia previa que nos permita calcular la muestra necesaria, por lo que establecemos un tamaño muestral arbitrario, como estudio piloto.

Se incluirán 12 participantes de entre los pacientes en seguimiento en la consulta de patología desmielinizante del servicio de Neurología del HCUV. Se obtendrá el consentimiento informado por escrito de manera individual de cada participante previamente a su inclusión en el estudio. Todos los participantes recibirán la intervención.

El estudio ha sido aprobado por el comité científico del hospital y ha conseguido financiación a través del programa competitivo de investigación regional de la GRS.

Los **criterios de inclusión** para el estudio serán:

- 1.- Diagnóstico de EM de acuerdo con los criterios de Mc Donald de 2017 (Thompson A et al, 2018).
- 2.- Edad > 18 años.
- 3.- Discapacidad valorada por la EDSS (Expanded Disability Status Score) ≤ 3 .
- 4.- Estabilidad clínica. No haber presentado un brote de la enfermedad en los últimos 6 meses.
- 5.- Sin cambios en el tratamiento modificador de la enfermedad en los últimos 6 meses o no realizar ningún tratamiento para su EM.
- 6.- Estabilidad radiológica. Pacientes con RM realizada en el último año sin actividad inflamatoria (ausencia de lesiones nuevas en secuencias T2 o lesiones que realcen con gadolinio).

Los **criterios de exclusión** para este estudio son:

1.- Pacientes con nivel alto de actividad física según el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) (27).

2.- Pacientes embarazadas o con lactancia materna.

3.- Patología concomitante que le limite la realización de ejercicio físico.

En caso de que el paciente presente un brote de la enfermedad durante el periodo del estudio, se considerará de manera individual su mantenimiento en el estudio en función del grado de discapacidad y la afectación funcional que el brote le ocasione, adaptándose el grado de ejercicio físico en la medida de lo posible.

Variables

En la visita basal 1 (V1) se recogerán las siguientes variables:

Variables demográficas:

- Fecha de Nacimiento
- Sexo
- Tabaquismo
- Índice de masa corporal (IMC).

Variables clínicas:

- Fecha de inicio de la enfermedad
- Fecha del último brote
- Tratamiento inmunomodulador (Si/No)
- Tipo de tratamiento inmunomodulador
- Fecha de inicio de tratamiento inmunomodulador
- Fecha de la última RM craneal
- Expanded Disability Status Score (EDSS)
- Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)
- Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) (baja, moderada y alta)

Obtención de muestras

La actividad del alumno se limitará al estudio de la patología y del efecto del ejercicio físico en este contexto, así como análisis de los datos obtenidos a partir de las muestras, y en el aprendizaje de la metodología básica para la realización de un estudio de investigación, y no realizará ninguna labor asistencial

Se obtendrán cuatro muestras de sangre periférica de la vena cubital en posición supino a lo largo del estudio. Se obtendrá en cada determinación un volumen de 5 ml en un tubo EDTA.

Los tubos de EDTA se dejarán reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente se procesarán mediante centrifugado a 1200 g durante 10 minutos y el plasma obtenido se alicuotará y almacenará a -80°C.

Determinación de neurofilamentos (NFs)

La determinación en neurofilamentos (NFs) se realizará en todas las muestras de plasma realizándose al inicio del estudio y después del período de intervención, a través de la plataforma Quanterix, que utiliza tecnología de matriz de molécula única (Simoa) y está disponible comercialmente.

1. Intervención:

El programa de ejercicio físico será supervisado por un profesor del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid y será realizado en el gimnasio de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid.

El programa tendrá una frecuencia de 3 sesiones a la semana con una duración de 6 semanas. Cada sesión tendrá una duración aproximada de 45 minutos. Las sesiones constarán de 7 ejercicios en los que se realizará un incremento progresivo semanal del volumen y de la intensidad.

Los ejercicios incluidos serán:

1. Prensa de pierna
2. Leg extension
3. Leg curl
4. Remo en polea alta al pecho
5. Press de pecho tumbado en banco en poleas bajas
6. Press de hombro con mancuerna
7. Step up en poleas bajas con arnés

Semanas 1-2 → 3 series x 12 reps 60% MVIC (medido directamente para cada ejercicio) o 1RM (estimado para cada ejercicio)

Semanas 3-4 → 3 series x 10 reps 70% MVIC o 1RM

Semanas 5-6 → 3 series x 8 reps 70% MVIC o 1RM

(Nota: MVIC = maximal voluntary isometric contraction; 1RM: one-repetition maximum)

Antes del inicio del programa se realizarán dos sesiones de familiarización con ejercicios y mediciones funcionales sencilla (fuerza isométrica o dinámica, potencia muscular, sentarse y levantarse, espesor muscular VL con ecografía, etc...). Esto no se tendrá en cuenta para el presente trabajo

La primera se realizará en la visita basal 1 (V1) y la segunda en la visita basal 2 (V2), 6 semanas más tarde.

2. Análisis estadístico:

En el análisis final se incluirán todos los pacientes que hayan completado al menos el 70% de las sesiones de ejercicio (es decir, al menos 14 de las 21 sesiones de ejercicio).

Para valorar los efectos de ejercicio físico sobre los neurofilamentos se compararán los valores post intervención con los basales mediante un análisis univariable de modelos de covarianza. En nivel de significancia se establecerá en $p \leq 0.05$. En análisis estadístico se realizará usando SPSS 26 (IBM, Armonk, NY).

3. Visitas:

Se realizará un total de 4 visitas. Dos visitas pre-intervención (V1 y V2) y 2 posteriores a la intervención (V3 y V4) que se llevaran a cabo en las CEX de Neurología del edificio Rondilla del HCUV, coincidiendo con los momentos de extracción de la analítica.

Visita basal 1 (V1).

- Se firmará el CI
- Se recogerán las variables demográficas y clínicas
- Se realizará la 1º toma de muestra de sangra periférica
- Valoración funcional

Visita basal 2 (V2). (6 semanas después de V1)

- Se realizará la 2ª toma de muestra de sangre periférica
- Se realizará la segunda valoración funcional

Visita post-intervención 1 (V3):

- Se realizará la 3ª toma de muestra de sangre periférica

Visita post-intervención 2 (V4) (4 semanas después de V3)

- Última toma de sangre periférica

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron inicialmente 12 sujetos, de los cuales una paciente lo abandonó por incompatibilidad para realizar el programa de ejercicio (paciente 2). Sobre la muestra de los 11 pacientes que completaron el porcentaje mínimo de sesiones de entrenamiento (70%), analizamos las variables demográficas y clínicas en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características basales de la muestra	(n=11)
Sexo; F/M (% mujeres)	9/2 (81,8)
Edad; media \pm SD	40,8 \pm 7,8
Duración de la enfermedad; media \pm SD	10,6 \pm 6,8
EDSS; mediana (intervalo)	0 (0-2)
Tratamiento; n (%)	
Ninguno	2 (18,2)
Interferón beta	3 (27,3)
Dimetil fumarato	2 (18,2)
Teriflunomide	1 (9,1)
Fingolimod	1 (9,1)
Cladribima	1 (9,1)
Alemtuzumab	1 (9,1)
Nivel de actividad física (escala IPAQ); n (%)	
- Bajo	3 (27, 3)
- Moderado	8 (72, 7)
Hábito tabáquico; n, %	1 (9,1)

EDSS; Expanded Disability Status Scale, IPAQ; International Physical Activity Questionnaire

De estas variables, cabe destacar que el 81,8% de nuestra muestra eran mujeres y que la mayoría de los pacientes realizaban una actividad física moderada previamente a la intervención, de acuerdo con el cuestionario IPAQ, pero ninguno de ellos realizaba actividad de fuerza.

La concentración de Nf obtenida de las muestras sanguíneas para cada uno de los pacientes se refleja en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Niveles de neurofilamentos en plasma (pg/ml).

Paciente	V1	V2	V3	V4	V0	V0 - V3	V0 - V4	V0 - V4 relativo
1	4,95	4,93	4,9	4,38	4,94	0.04	0,56	11%
3	5,97	6,01	4,44	3,11	5,99	1.55	2,88	48%
4	8,22	8,92	8,19	6,09	8,57	0.38	2,48	29%
5	4,17	6,21	5	3,86	5,19	0.19	1,33	26%
6	3,51	3,54	3,09	3,5	3,53	0.44	0,03	1%
7	3,66	3,78	2,7	4,38	3,72	1.01	-0,66	-18%
8	3,64	2,5	1,76	2,94	3,07	1.31	0,13	4%
9	4,6	6,22	4,22	5,23	5,41	1.19	0,18	3%
10	6,18	7,31	5,56	6,31	6,75	1.18	0,44	6%
11	4,5	7,73	4,88	2,43	6,12	1.23	3,69	60%
12	8,62	7,42	4,06	4,83	8,02	3.96	3,19	40%

La concentración de Nf para cada paciente en cada una de las 4 visitas se representan en V1, V2, V3 y V4, respectivamente. V0 representa la concentración de Nf en el estado basal, pre-intervención, medido como el promedio de V1 y V2. V0-V3 y V0-V4 reflejan la diferencia en la concentración de Nf en el estado basal y en las visitas post-intervención. V0-V4 relativo muestra la tasa de cambio en la concentración de Nf.

Los niveles de Nf en plasma descendieron en todos los pacientes entre la visita 2 (V2); en el estado basal antes de la realización del programa de ejercicio, y la visita 3 (V3); una semana después de haber completado la intervención. Sin embargo, pasadas cuatro semanas tras la finalización de las sesiones de deporte (V4 respecto a V3), la evolución de los niveles de Nf fue variable entre los pacientes del estudio: en 6 de ellos los niveles de Nf se vieron incrementados, y en 5 dichos niveles descendieron (*Figura 1*).

De los 11 pacientes que completaron el programa de entrenamiento, 10 presentaron un descenso en los niveles de Nf medidos en las vistas 3 y 4. Esta disminución en la concentración de Nf se produjo en una proporción muy inconstante entre los distintos pacientes, suponiendo un descenso del 60% en el mejor de los casos y del 1 % en el caso con cambios menos significativo. El paciente 7 presentó un aumento en la concentración de Nf obtenida en la muestra sanguínea de la vista 4 respecto a sus niveles basales; aun así, también se produjo un descenso (del 27%) en la concentración de Nf en la visita 3.

Comparando los niveles de Nf previos a la realización del programa de EF (V2) con aquellos niveles obtenidos en V4, nuestro estudio objetivó un descenso de la concentración de Nf en el 82% de los pacientes.

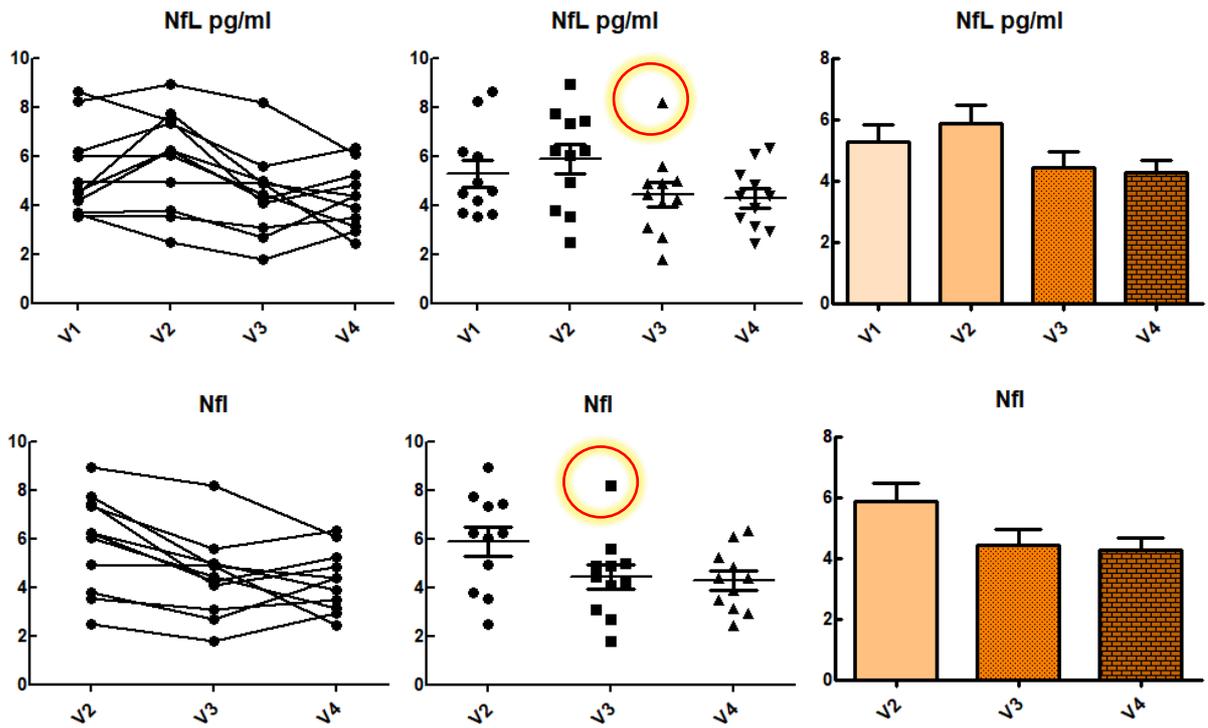


Figura 1. Evolución de la concentración de Nf (pg/ml) en las cuatro visitas

Tomamos 2 muestras sanguíneas a cada paciente en el estado basal para disminuir el sesgo que podría suponer la variabilidad intraindividual de los niveles de Nf, calculando la media de los niveles de Nf entre V1 y V2. Comparando esta media con los niveles séricos post-intervención, nuestro estudio mostró un descenso en los niveles de Nf en todos los casos en V3 (Figura 2). En la última visita, cuatro semanas después de finalizar el programa de EF (V4), los niveles de Nf permanecieron a una concentración inferior a la obtenida en la V2; a excepción de un paciente en el que esta concentración aumentó un 17,7%.

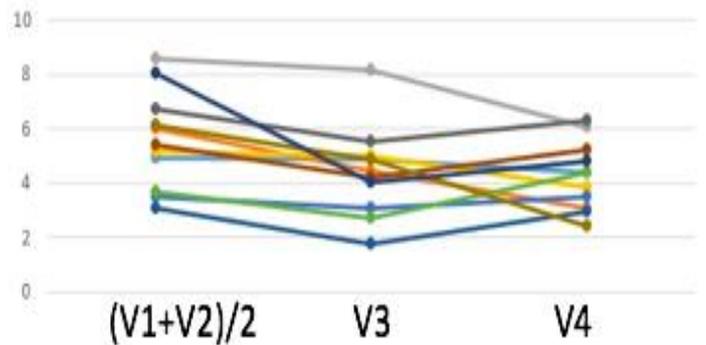


Figura 2. Niveles de Nf en plasma (pg/ml).

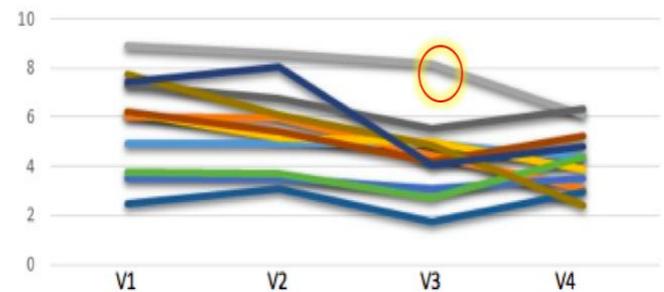


Figura 3. Concentración de Nf en plasma (pg/ml)

En el análisis estadístico de nuestra muestra, el paciente 4 presentó un valor atípico en sus los niveles séricos de Nf (Figura 3). Obviando este valor atípico, se

estableció relación estadísticamente significativa entre la concentración de Nf en plasma y el EF (Figura 4).

La concentración de Nf que presentó cada paciente al inicio del estudio, antes de la intervención, mostró una gran variabilidad. A fin de poder comparar los resultados entre pacientes, se normalizó la muestra, tomando 1 como el valor de partida para cada individuo (Figura 5). El descenso en los niveles de Nf resultó ser estadísticamente significativo, tomando como control V2 (Figura 5A) y el promedio de V1 y V2 (Figura 5B).

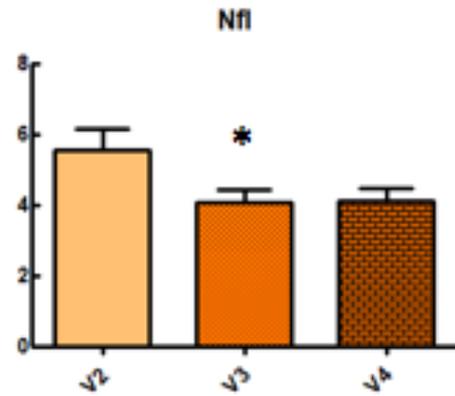


Figura 4. Concentración de Nf (pg/ml) sin paciente 4. * $p < 0,05$ vs control (V2)

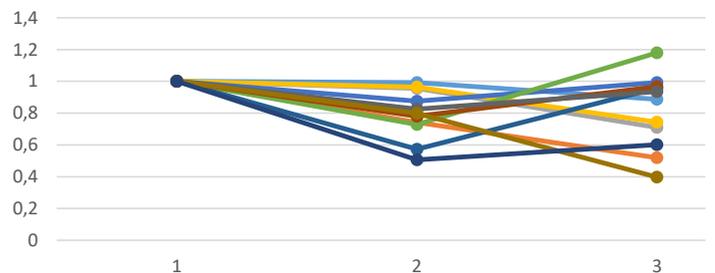
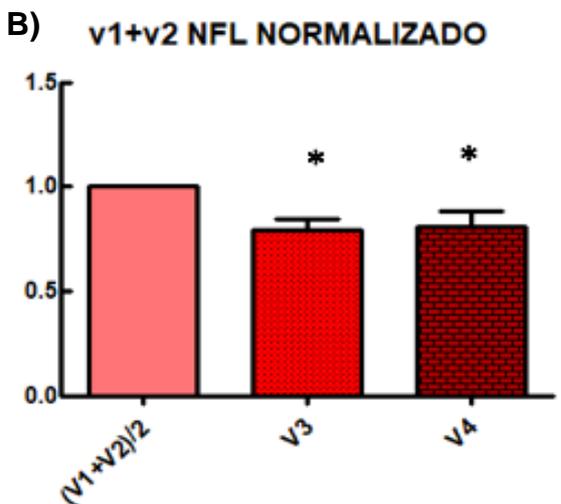
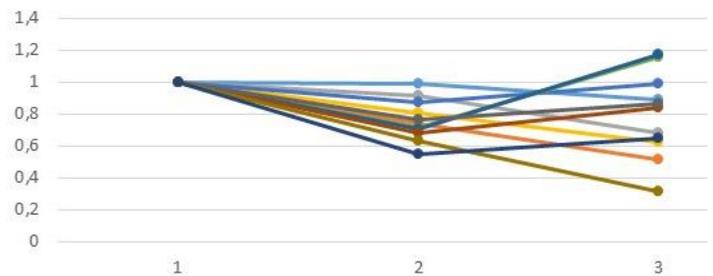
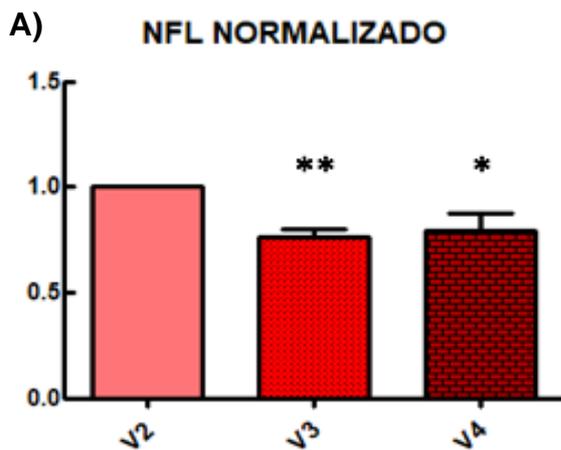
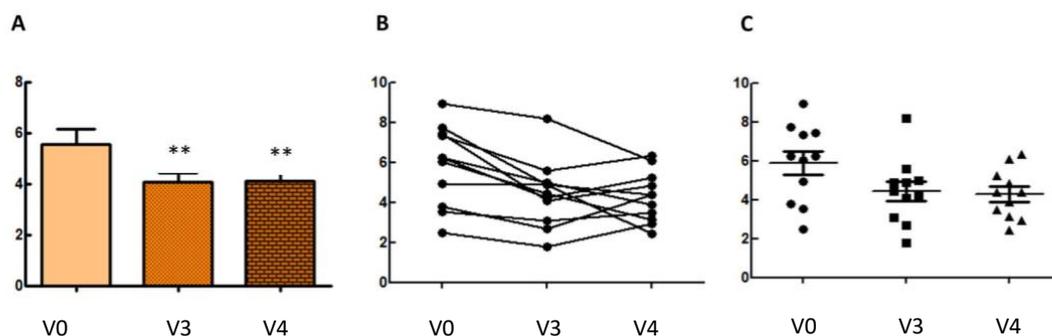


Figura 5. Concentración de Nf normalizada. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$ vs control

Los valores medios de Nf fueron 5,57 pg/ml, 4,44 pg/ml y 4,28 pg/ml en V0, V3 y V4, respectivamente. Los niveles de Nf en plasma disminuyeron significativamente desde el inicio hasta la primera semana posterior al ejercicio ($p < 0,01$; IC [0,3371 a 2,53]) y los niveles permanecen bajos en la cuarta semana posterior al ejercicio ($p < 0,01$; IC del 95 % [0,4953 a 2,688]) (Figura 6). No se observaron diferencias significativas entre la primera y la cuarta semana (IC[-0,9383 a 1,255]).



CONCLUSIÓN

La concentración de Nf en sangre, en pacientes con EM, disminuye tras un programa de entrenamiento de resistencia y estos niveles se mantienen relativamente bajos hasta al menos 4 semanas después de haber acabado el plan de entrenamiento.

El programa de EF tuvo además otros efectos beneficiosos sobre la clínica de estos pacientes, como son: el aumento en la masa muscular y ósea, aumento de la fuerza muscular, efectos sobre el estado de ánimo, etc. Estos efectos no se tuvieron en cuenta en este estudio.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra cómo un programa de entrenamiento de resistencia específico a corto plazo reduce los niveles plasmáticos de neurofilamentos en pacientes de esclerosis múltiple.

En los últimos años, se ha fomentado la prescripción de ejercicio físico como la principal intervención no farmacológica en enfermos de EM. Existe amplia evidencia de que las

intervenciones basadas en ejercicios mejoran los síntomas de la EM: incluida la cognición, la fuerza muscular, la función del esfínter, la fatiga, la capacidad funcional, el estado de ánimo y la calidad de vida en general [13]. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos de este fenómeno siguen sin estar claros.

Varios estudios han demostrado que el ejercicio aeróbico de intensidad moderada podría conducir a la secreción de factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso o el factor neurotrófico derivado del cerebro involucrado en la neuroregeneración o la neuroplasticidad cerebral [15]. La actividad física favorece la inducción de estos factores [16].

Los Nf son proteínas estructurales del citoesqueleto del axón consideradas como un biomarcador de pérdida axonal. Los niveles séricos de Nf están asociados con los resultados clínicos y de resonancia magnética en la EM y otras enfermedades neurodegenerativas. Además, los tratamientos modificadores de la enfermedad han demostrado disminuir los niveles de Nf en diferentes ensayos clínicos de EM [8].

La relación entre el ejercicio y los niveles de Nf ya se ha evaluado en otras enfermedades neurodegenerativas [17,18] y recientemente, otros estudios demostraron que una sola serie de ejercicios aeróbicos de intervalos de alta intensidad produjo una disminución de los niveles de Nf en enfermos de EM [19,20]. Aunque los efectos de una sola sesión de entrenamiento de fuerza en los niveles séricos de Nf siguen siendo desconocidos, los resultados de un plan longitudinal de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta están en línea con nuestros hallazgos después de una intervención de entrenamiento longitudinal de fuerza. Sin embargo, se ha demostrado que el entrenamiento con ejercicios de fuerza induce mayores efectos neuromusculares, lo que a su vez puede implicar efectos protectores más altos y de mayor duración (incluso después de algunas semanas de un período de desentrenamiento) contra la neuroinflamación y la neurodegeneración. Esta hipótesis debe ser probada en futuros estudios.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. El estudio se llevó a cabo durante 6 semanas y, aunque se observó una mejoría sustancial en cuanto a los mecanismos patogénicos involucrados en la neuroinflamación y la neurodegeneración, sería interesante probar las adaptaciones después de períodos de entrenamiento más prolongados. Esta muestra era homogénea en cuanto a edad, fenotipo de esclerosis, discapacidad y experiencia formativa, y no se sabe si se encontrarían resultados similares en pacientes con diferentes subtipos de EM, grados de discapacidad, tratamientos o actividad inflamatoria. Además, se necesita un tamaño de muestra más

grande para las intervenciones aleatorias para incluir un grupo de control sin entrenamiento y evaluar los resultados clínicos y radiológicos de la EM. Esta homogeneidad en la muestra limita la validez externa del estudio y hace que debamos ser cuidadosos a la hora de extrapolar los resultados.

En resumen, el presente estudio demuestra que el entrenamiento de fuerza reduce significativamente los niveles plasmáticos de Nf en pacientes de EM y que se mantienen a la baja durante al menos 4 semanas después de haber finalizado el entrenamiento. Esto señala el potencial efecto neuroprotector del EF de resistencia como tratamiento para estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

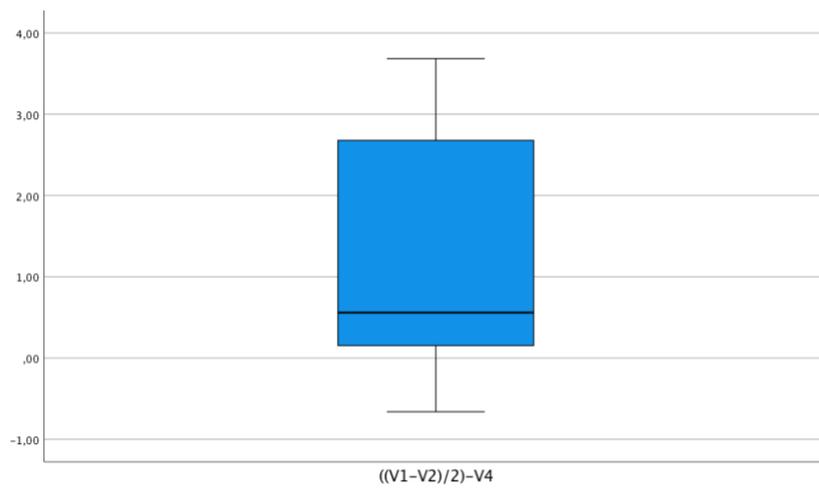
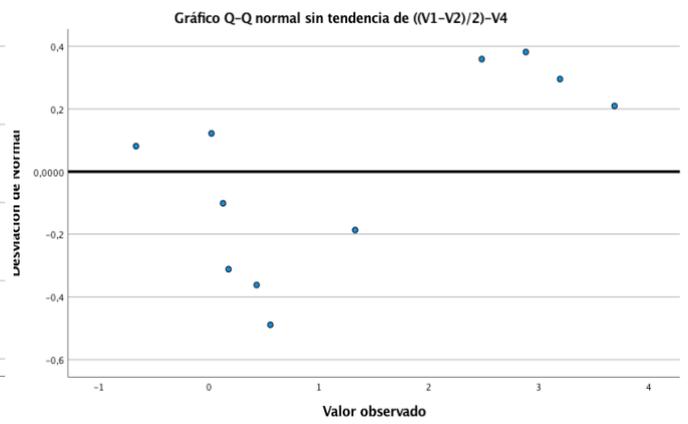
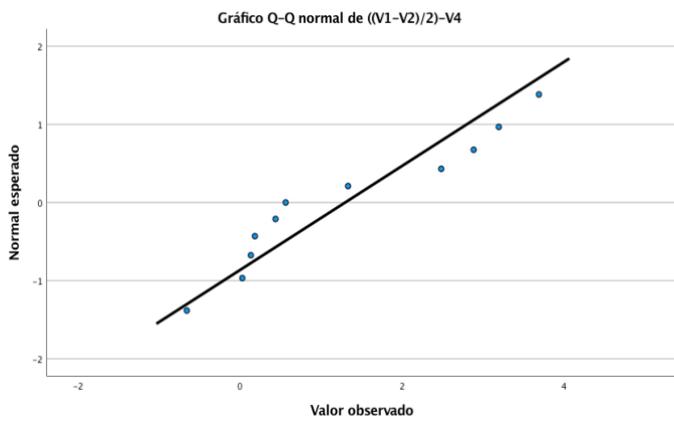
1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018;31:752-9.
2. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. *Rev Neurol* 2019;69:32-8.
3. Kapoor R, Smith KE, Allegretta M, Arnold DL, Carroll W, Comabella M, et al. Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2020;95:436-44.
4. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017;81:857-70.
5. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, Voortman MM, Barro C, Leppert D, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat Commun* 2020;11:812.
6. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. The Evolution of Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Front Neurosci* 2021;15:642384.
7. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019;92:e1007-15.
8. Kapoor R, Sellebjerg F, Hartung HP, et al. Natalizumab reduces serum concentrations of neurofilament light chain in secondary progressive multiple sclerosis patients from the phase 3 ASCEND study. *Neurology* 2019;92.

9. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1334-41.
10. Vidoni ED, Honea RA, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in Alzheimer's and aging over 2 years. *Neurobiol Aging* 2012;33:1624-32.
11. Jensen CS, Portelius E, Høgh P, Wermuth L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3:284-90.
12. Erickson KI, Kramer AF. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med* 2009;43:22-4.
13. Silva BA, Miglietta EA, Ferrari CC. Training the brain: could it improve multiple sclerosis treatment? *Rev Neurosci* 2020;31:779-92.
14. Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann JP, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler* 2018;24:1356-65.
15. Caggiula M, Batocchi AP, Frisullo G, Angelucci F, Patanella AK, Sancricca C, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 2005;62:176-82.
16. Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;269:85-91.
17. Novakova L, Axelsson M, Malmeström C, Imberg H, Elias O, Zetterberg H, et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers. *PLoS One* 2018;13:e0194828.
18. Cruickshank T, Bartlett D, Govus A, Hannan A, Teo WP, Mason S, et al. The relationship between lifestyle and serum neurofilament light protein in Huntington's disease. *Brain Behav* 2020;10:e01578.
19. Joisten N, Rademacher A, Warnke C, Proschinger S, Schenk A, Walzik D, et al. Exercise Diminishes Plasma Neurofilament Light Chain and Reroutes the Kynurenine Pathway in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e982.

20. Ercan Z, Bilek F, Demir CF. The effect of aerobic exercise on Neurofilament light chain and glial Fibrillary acidic protein level in patients with relapsing remitting type multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;55:103219.

ANEXOS

Estudio de normalidad de la muestra.





ESCLEROSIS MÚLTIPLE: EFECTOS DEL DEPORTE SOBRE LOS NEUROFILAMENTOS

FRANCISCO JOSÉ SALGUERO VENEGAS; TUTORA: MARÍA DE LAS NIEVES TÉLLEZ LARA
Servicio de Neurología; Hospital Clínico Universitario de Valladolid

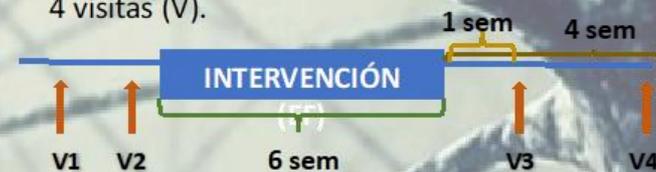
INTRODUCCIÓN

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad disimmune, neurodegenerativa del sistema nervioso central.
- Los neurofilamentos (Nf) son proteínas estructurales del citoesqueleto del axón que sirven como biomarcador de esta neurodegeneración.
- El ejercicio físico (EF) presenta un efecto neuroprotector que se atribuye a la inducción de la secreción de factores implicados en la neurogénesis y remielinización.

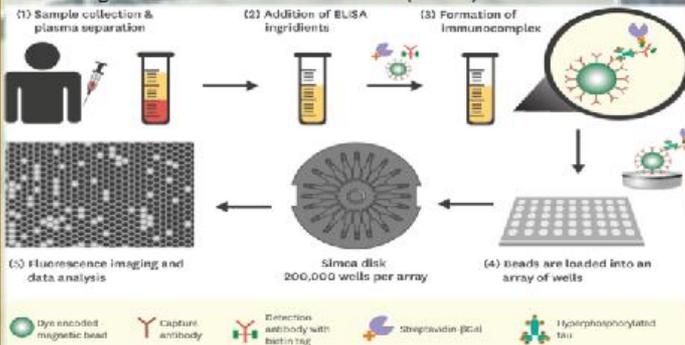
Objetivo: determinar el efecto de un programa de EF sobre la concentración sérica de Nf en pacientes de EM

METODOLOGÍA

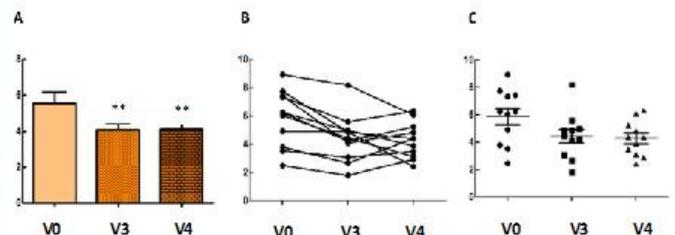
- Un grupo de 11 pacientes de EM completó un entrenamiento de resistencia (intervención) de 6 semanas.
- Se analizó la [Nf] en suero antes y después de un programa de EF durante 4 visitas (V).



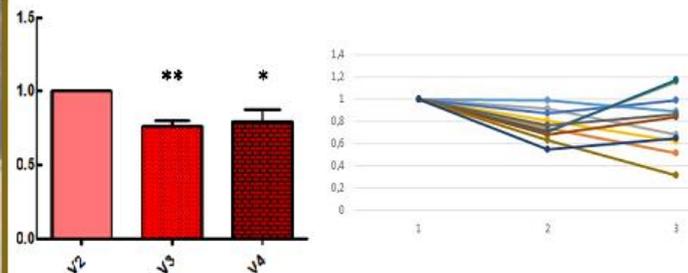
Tecnología de matriz de molécula única (Simoa)



RESULTADOS



A) [Nf] (pg/mL) en pacientes con EM. V0: estado basal; V3: una semana después del ejercicio; V4: cuatro semanas después del ejercicio. **P < 0,01 frente a V0. B) y C) [Nf] de cada paciente en visitas sucesivas.



[Nf] normalizada. *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.005 vs control

CONCLUSIÓN

- ➔ La [Nf] en suero disminuye significativamente en pacientes con EM tras un programa específico de EF de resistencia.
- ➔ Esta disminución en los niveles de Nf se mantiene hasta 4 semanas después de haber acabado el plan de entrenamiento.

DISCUSIÓN

- La disminución de la concentración de Nf sugiere una protección neuronal y por tanto un efecto beneficioso del ejercicio en este grupo de individuos, con este tipo de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- Kapoor R, Smith KE, Allegretta M et al. Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2020 Sep 8;95(10):436-444.
- Caggiula M, Batocchi A, Frisullo G, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing - remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 2005;62:176 -182.