

Esclerosis múltiple en pacientes más mayores: Una población de pacientes con necesidades únicas



Prof. Gavin Giovannoni

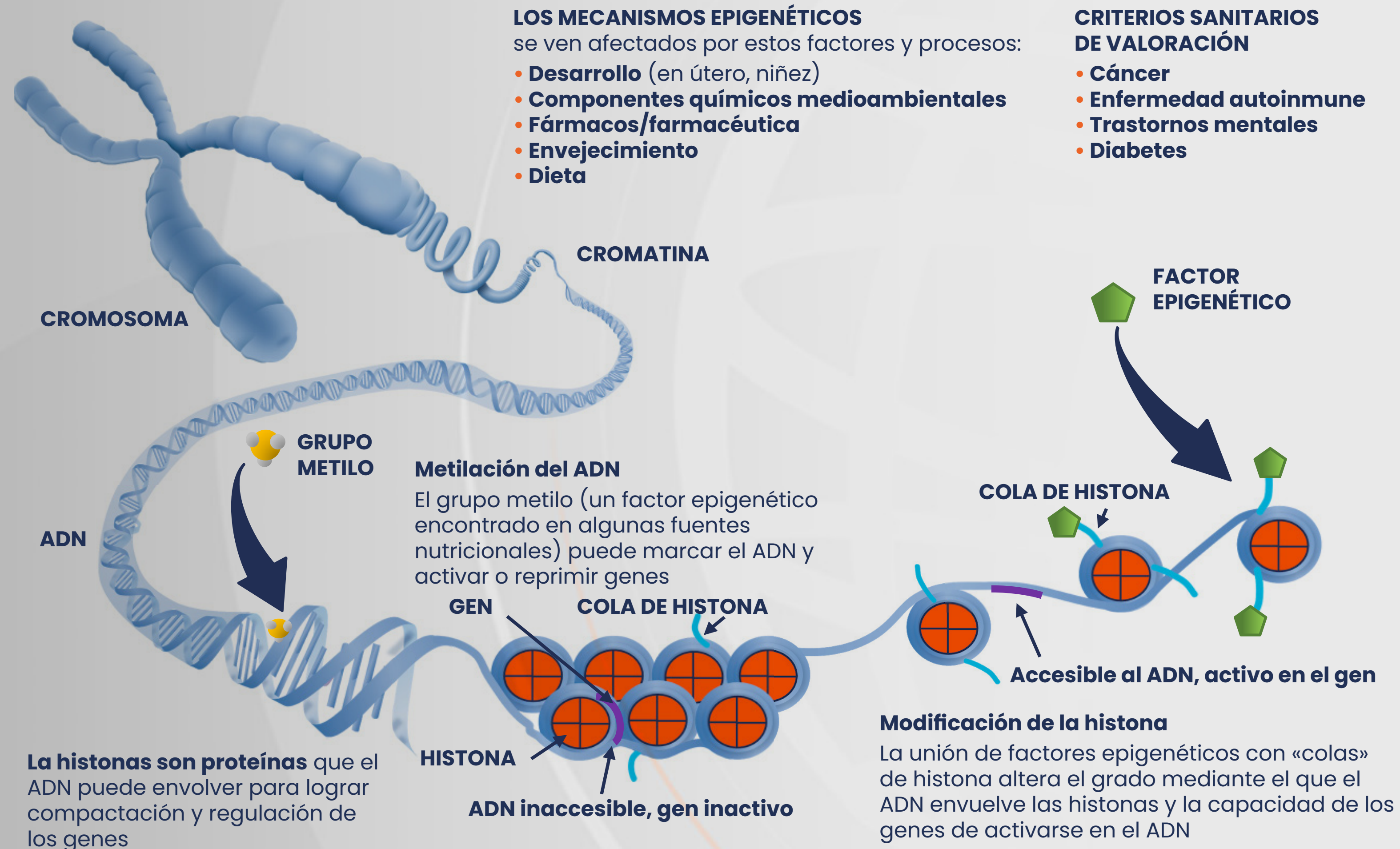
Profesor de Neurología, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido

Aviso legal

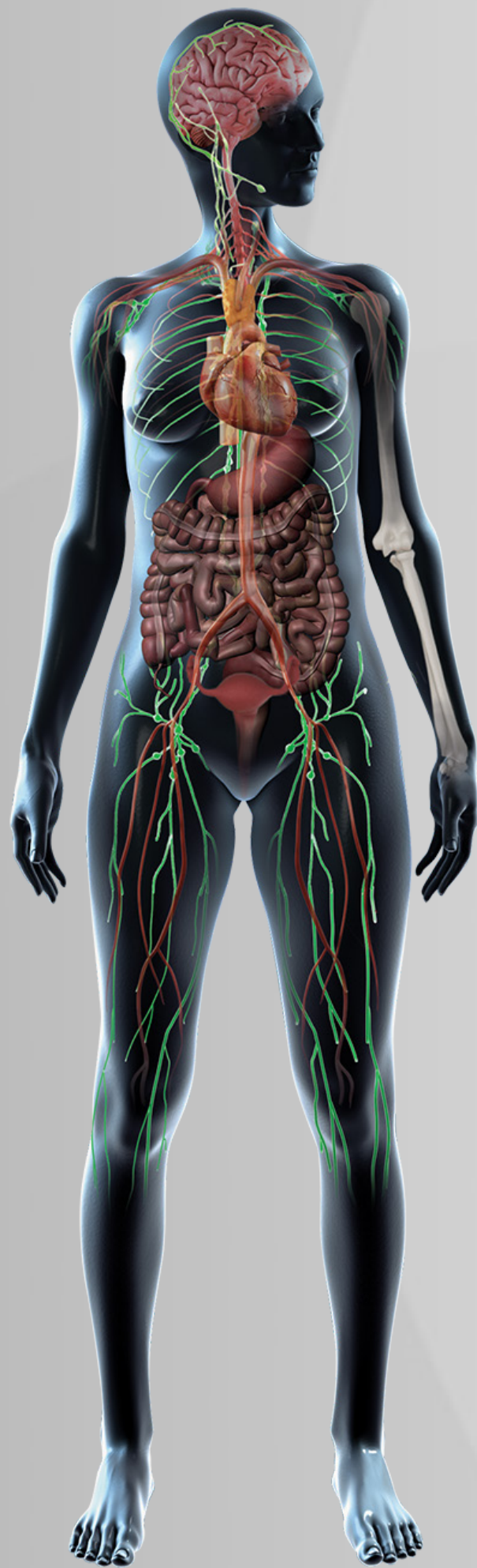
- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME® para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *touchIME® no avala los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME®*
- *touchIME® no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

¿Qué son la inmunosenescencia y la neurosenescencia y cómo afectan a los pacientes más mayores con EM?

Biología de la senescencia¹⁻⁴



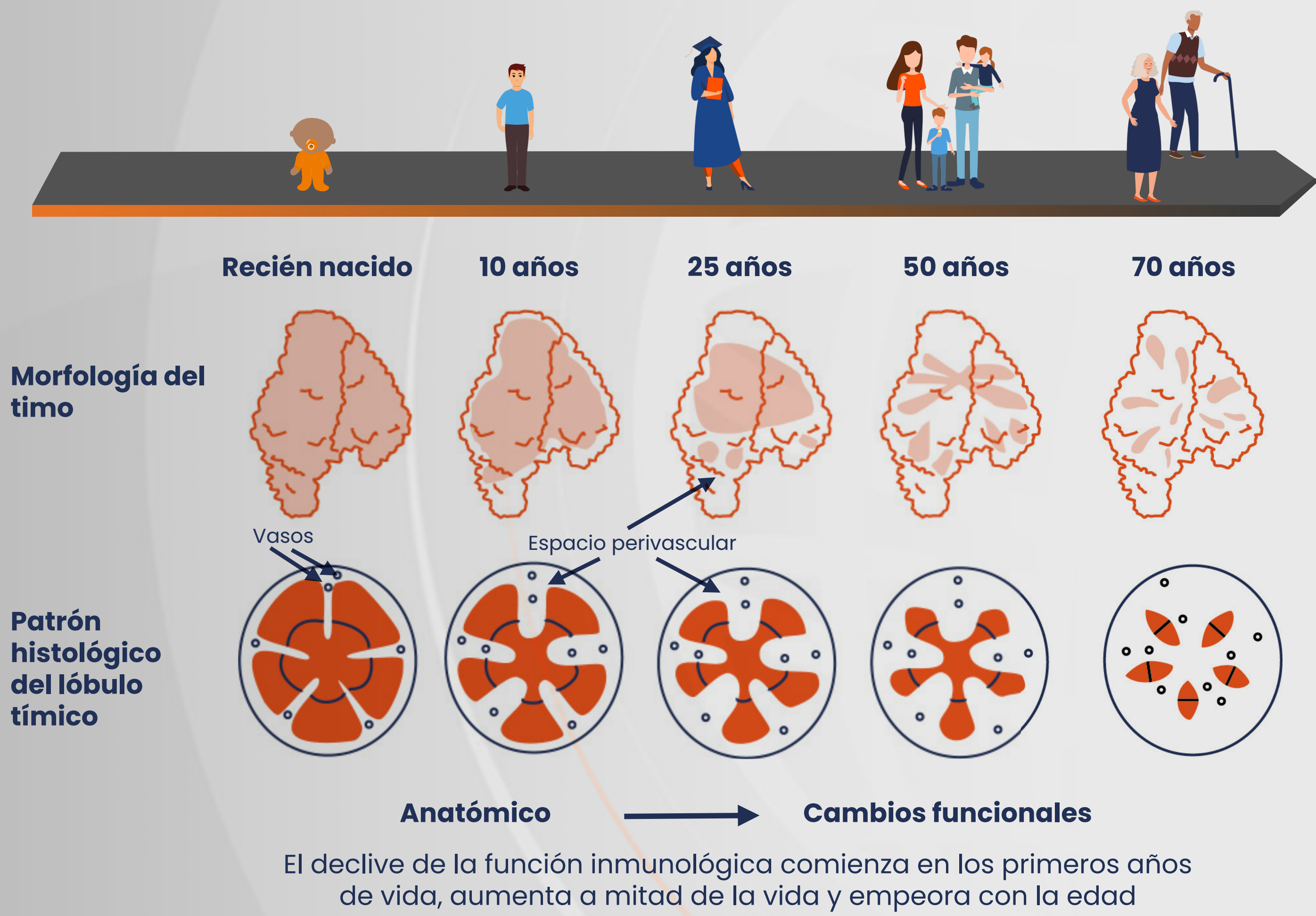
Los cambios relacionados con la edad afectan a múltiples sistemas¹⁻¹⁰



Sistemas	Cambios potenciales
Nervioso	Atrofia cerebral
Linfático/inmunitario	Inmunosenescencia
Cardiovascular	Arteriosclerosis
Endocrino	Aumento de la <u>adiposidad</u>
Muscular	Pérdida de masa; debilidad
Digestivo	Aumento de la sensibilidad, tránsito más lento
Reproductivo	<u>Menopausia/andropausia</u>
Dermatológico	Elastosis
Esquelético	<u>Osteoporosis</u>

1. NIH, National Institute on Aging. Disponible en: <https://permanent.fdlp.gov/gpo46777/biology-of-aging.pdf>; 2. Goronzy JJ, Weyand CM. *Nat Immunol.* 2013;14:428–36; 3. Wannamethee SG, et al. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1339–46; 4. Mayo Clinic. Disponible en: www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/womens-health/in-depth/belly-fat/art-20045809; 5. Goldspink G. *J Aging Res.* 2012;2012:158279; 6. Bitar K, et al. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:490–501; 7. Mayo Clinic. Disponible en: www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/mens-health/in-depth/male-menopause/art-20048056; 8. NIH, National Institute on Aging. Disponible en: <https://order.nia.nih.gov/sites/default/files/2018-09/menopause.pdf>; 9. Lifshitz OH, Tomecki KJ. Disponible en: <https://teachmemedicine.org/cleveland-clinic-the-aging-skin/>; 10. NIH News in Health. Disponible en: <https://newsinhealth.nih.gov/2015/01/osteoporosis-aging> (consultados todos los enlaces web en marzo de 2021).

La inmunosenescencia comienza relativamente temprano¹⁻³

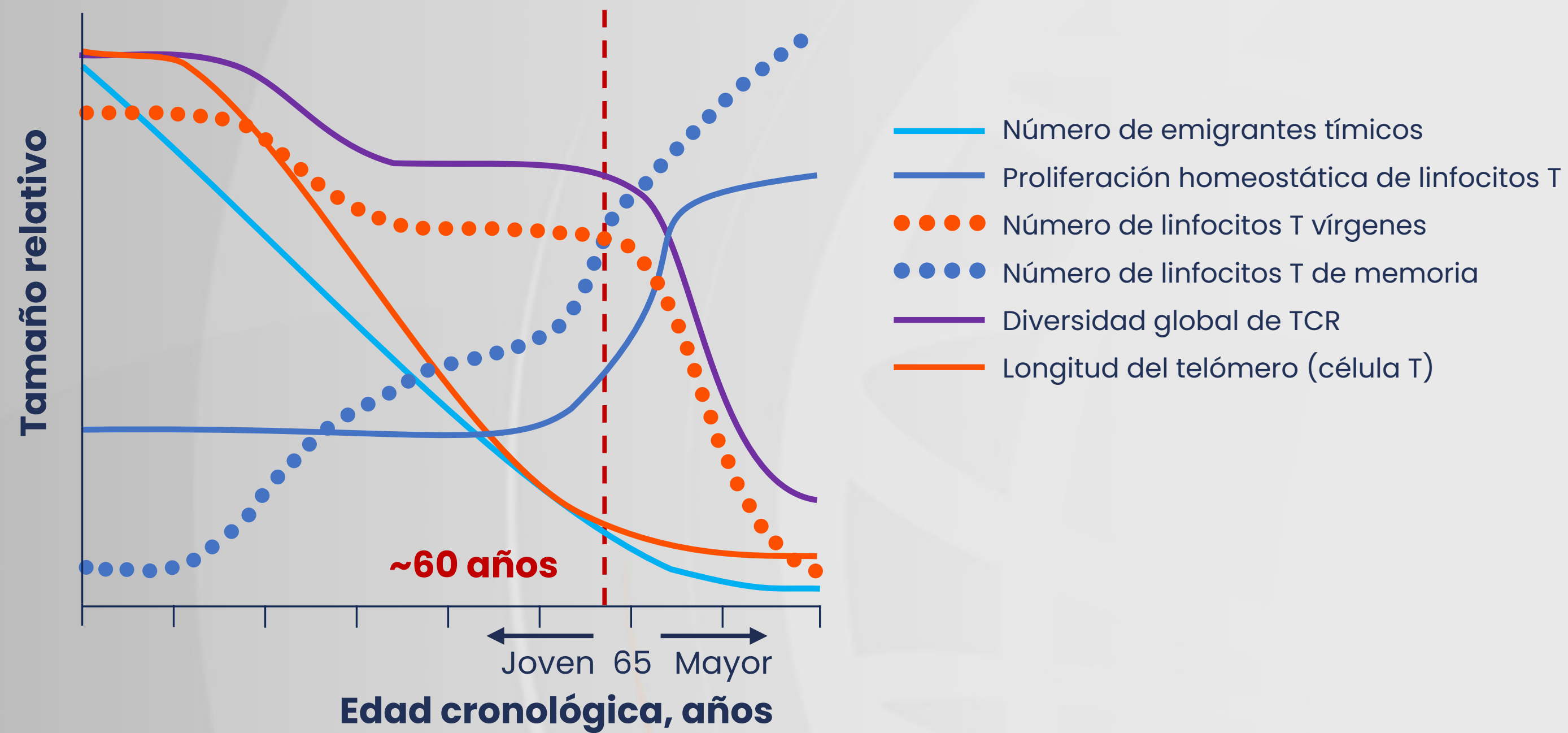


1. Farber DL, et al. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:24–35; 2. Goronzy JJ, Weyand CM. *Nat Immunol.* 2013;14:428–36; 3. Thomas R, et al. *Immun Ageing.* 2020;17:2.

Resumen de los cambios principales en el sistema inmunitario debido a la inmunosenescencia

Células afectadas	Función afectada por el envejecimiento
Células NK	Eliminación de células infectadas/citotoxicidad Productos de citoquinas
Neutrófilos y monocitos/macrófagos	Quimiotaxis Eliminación de patógenos/función microbicial Fagocitosis Señalización de los TLR
Células dendríticas	Fagocitosis Presentación de antígenos
Linfocitos T	Disminución de linfocitos T vírgenes (CD4 y CD8) Aumento de linfocitos T con experiencia en antígenos (CD4 y CD8) Disminución de diversidad de linfocitos T
Linfocitos T CD4 y linfocitos B	Respuestas de anticuerpos con gran afinidad
Linfocitos B	Disminución de células vírgenes B Recombinación de cambio de clase, hipermutación somática Reducción del repertorio (disminución de la respuesta al neoantígeno)

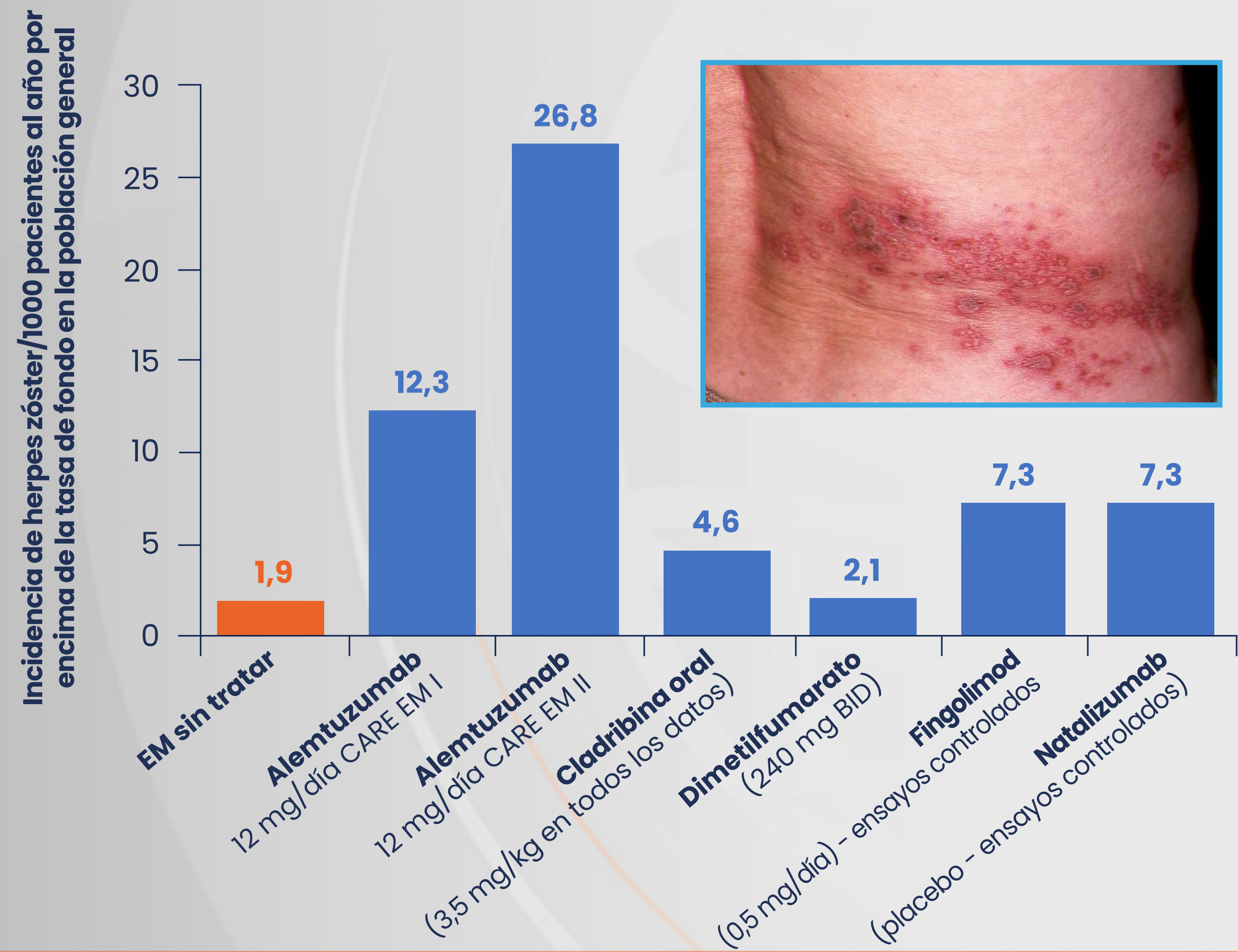
Inmunosenescencia



El envejecimiento y los cambios linfocitarios por TME impactan en el riesgo de LMP en pacientes con EM

TME	Casos de LMP	Edad del paciente con LMP (años)
Natalizumab	763 en >181 300 pacientes	15–73
Fingolimod	19 en >225 000 pacientes	34–71
Dimetilfumarato	5 en >270 000 pacientes	54–66
Ocrelizumab	0 en >40 000 pacientes	
Teriflunomida	0 en >71 000 pacientes	
Alemtuzumab	0 en >18 400 pacientes	

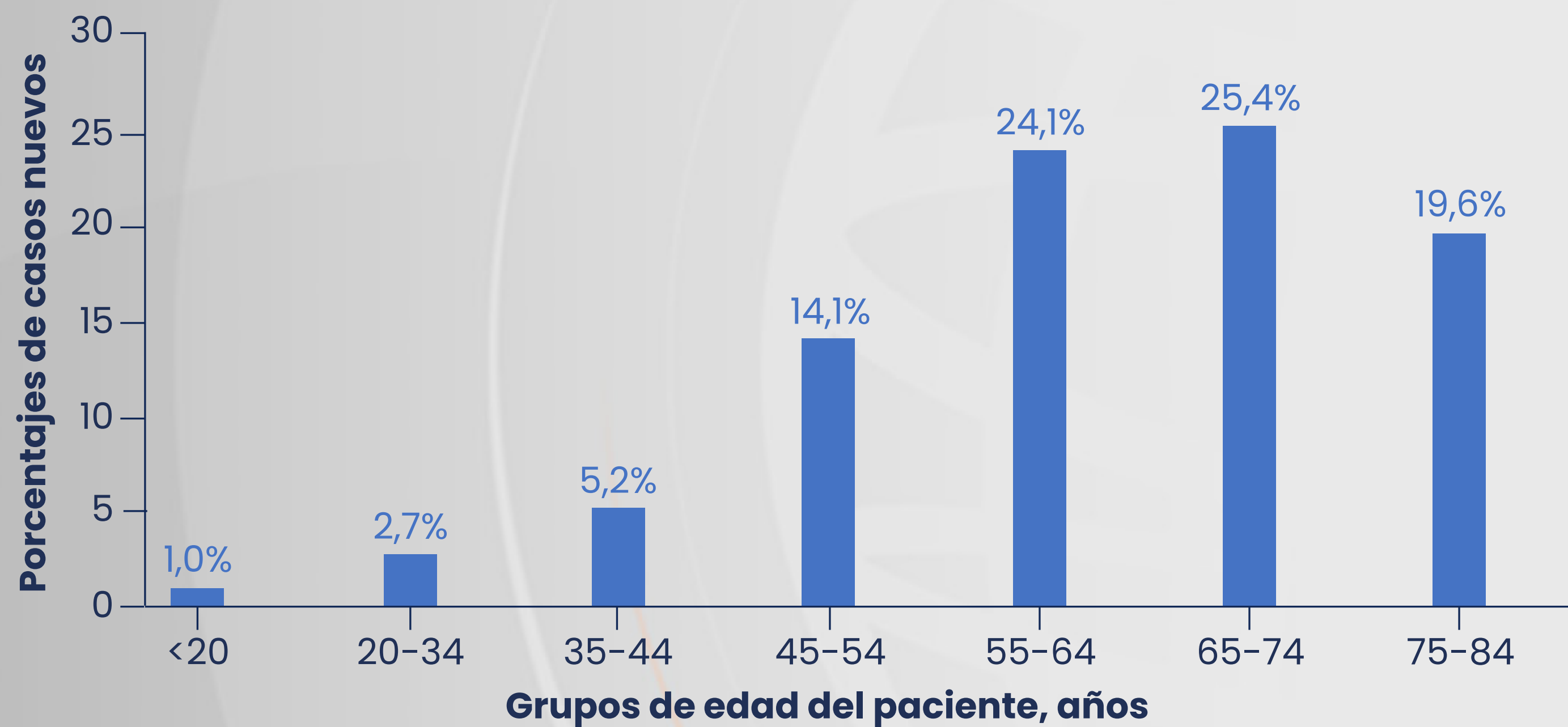
Incidencia de herpes zóster por cada 1000 pacientes al año entre los distintos tratamientos para la EM^{1,2}



BID, dos veces al día; EM, esclerosis múltiple.
1. Arvin AM, et al. *JAMA Neurol.* 2015;72:31–9; 2. Cook S, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:157–67.

Aumento del riesgo de neoplasias con el envejecimiento

DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE NUEVOS CASOS DE CÁNCER (DE TODO TIPO) EN LA POBLACIÓN GENERAL

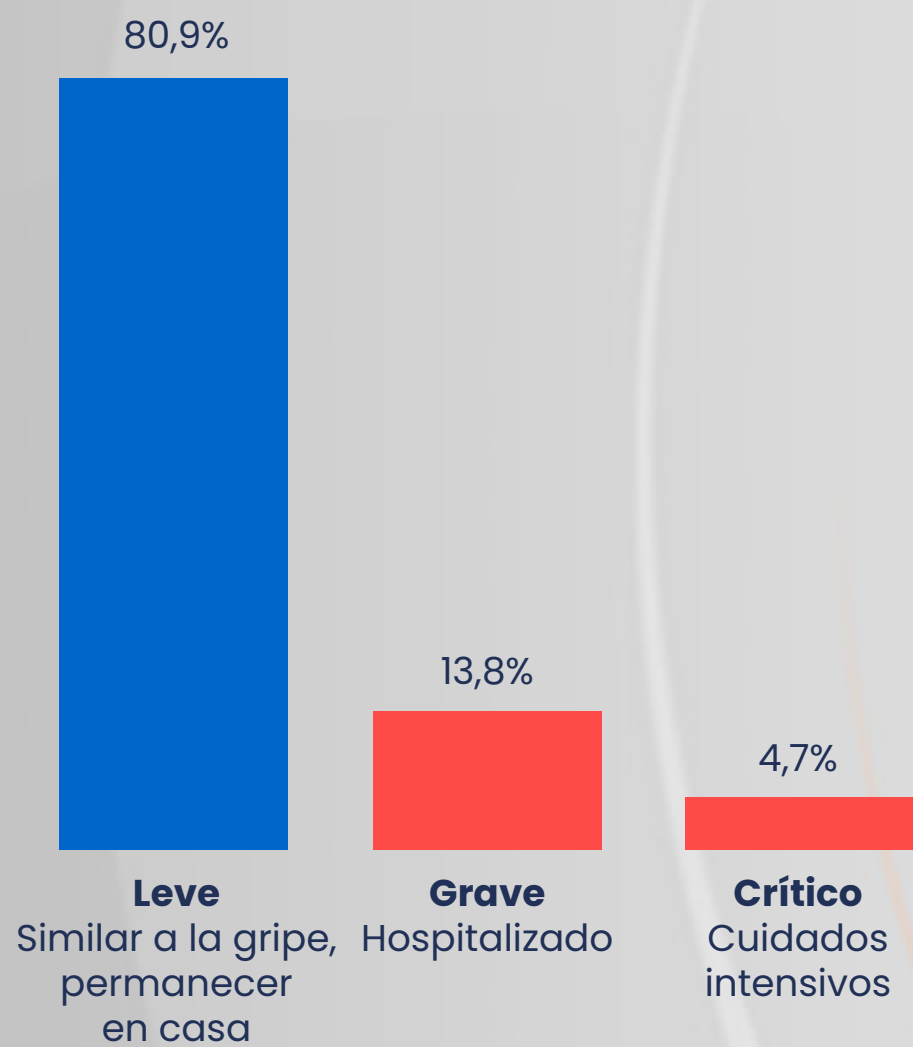


El aumento de la edad es el factor de riesgo más importante para el cáncer en general para numerosos tipos de cáncer individuales

COVID-19: Consideración de la epidemiología de estos factores de riesgo en la población general

La mayoría de las infecciones son leves

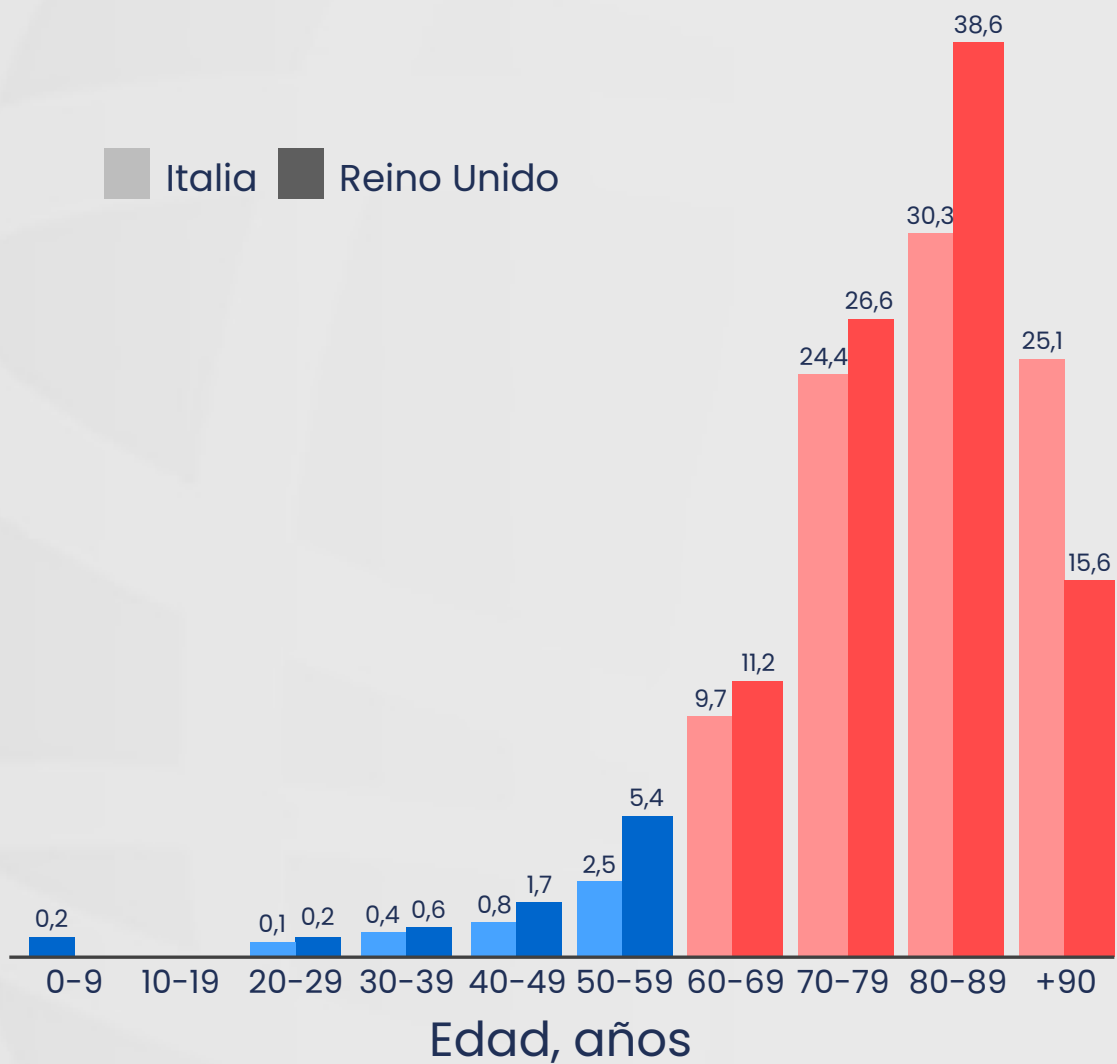
Fuente: Centro para el Control y la Prevención de enfermedades de China; **N=44 672**



Gravedad de los síntomas

Las personas mayores de 60 años corren el mayor riesgo

Fuentes: Portal italiano de la Epidemiología para la Sanidad Pública, Oficina Nacional de Estadísticas del Reino Unido; **N=24 923**



Tasa de fatalidad (%) por rango de edad

Fragilidad: los pacientes de mayor edad son más vulnerables a daños pulmonares y, en general, son menos propensos a un cribado adecuado (p. ej., debido a la mala respuesta a la fiebre, demencia, etc.)

COVID-19: Consideración de estos factores de riesgo – Epidemiología Covisep en la población con EM



Estudio de cohorte de observación multicéntrico y retrospectivo realizado en hospitales generales y centros especializados en EM



347 pacientes (media [DE] de edad, 44,6 [12,8] años, 249 mujeres; media [DE] de la duración de la enfermedad, 13,5 [10,0] años)



Gravedad de la COVID-19, demografía, historial neurológico, EDSS, comorbilidades, características y resultados de la COVID-19

Comorbilidad	R ² acumulativa
EDSS	0,20
Edad	0,26
Obesidad	0,27

Variabilidad acumulativa de la gravedad de la COVID-19

En esta cohorte se identificaron la discapacidad, la edad y la obesidad como principales factores de riesgo para la gravedad de la COVID-19

Conclusiones

El envejecimiento normal o la senescencia está predeterminada

- Involución tímica
- Reducción de la diversidad del repertorio
- Pérdida de linfocitos T vírgenes
- Proliferación homeostática desregulada
- Expansión clonal impulsada por CMV y EBV

Advertencia de vacunación de recuerdo

Respuestas reducidas a la vacuna

Aumento de la susceptibilidad a la infección

Infecciones e infecciones oportunistas relacionadas con la edad

- P. ej., infecciones neumocócicas
- P. ej., LMP

Mayor riesgo de eventos adversos

- Infecciones
- Neoplasias secundarias

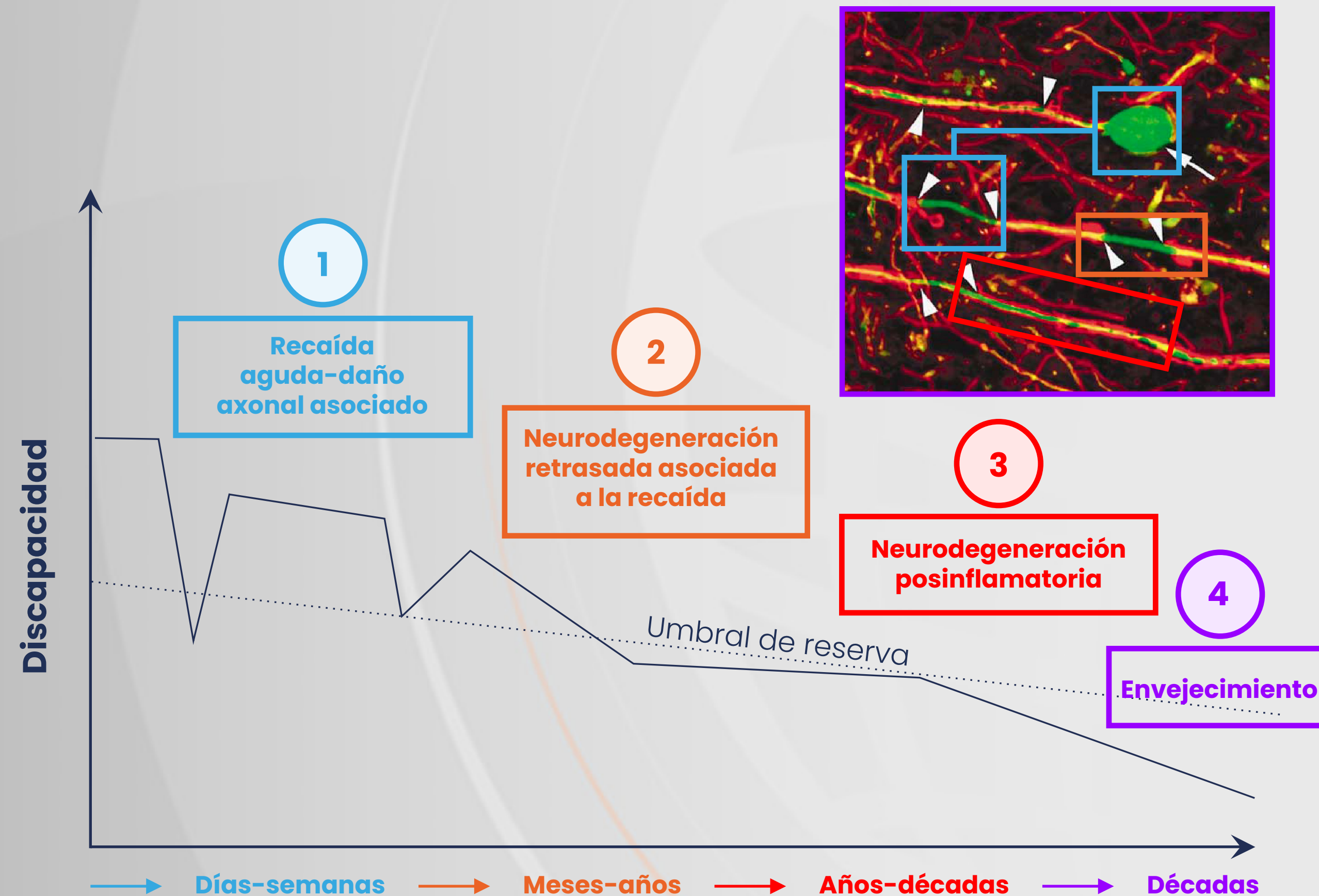
Reducción de la reserva tímica y medular

Impacto potencial del tratamiento de EM

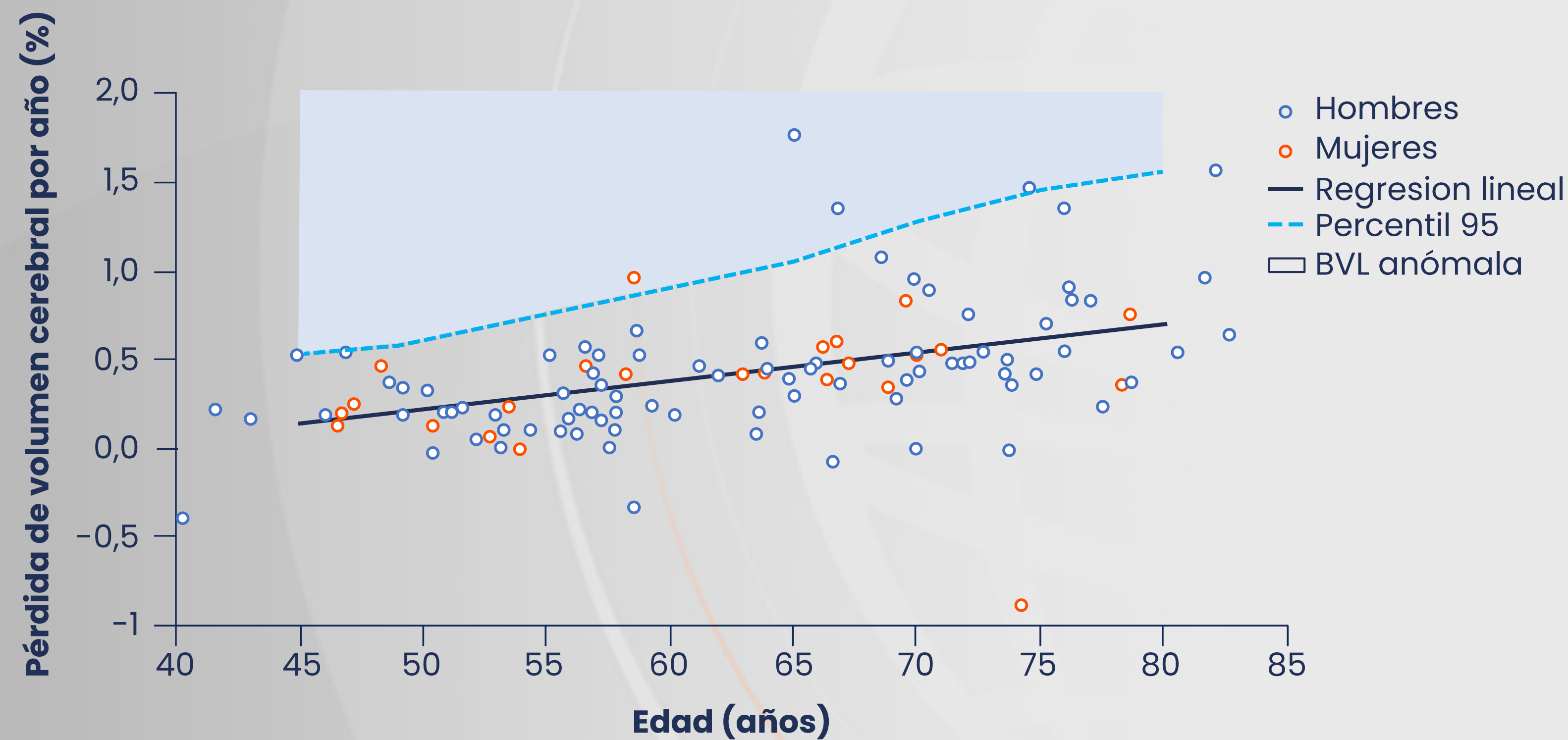
- Progresión del impulsor de la enfermedad
- Reducción de la respuesta terapéutica a las TME
- Comorbilidades que interactúan con las TME

¿Qué papel juegan las TME en pacientes más mayores con EM?

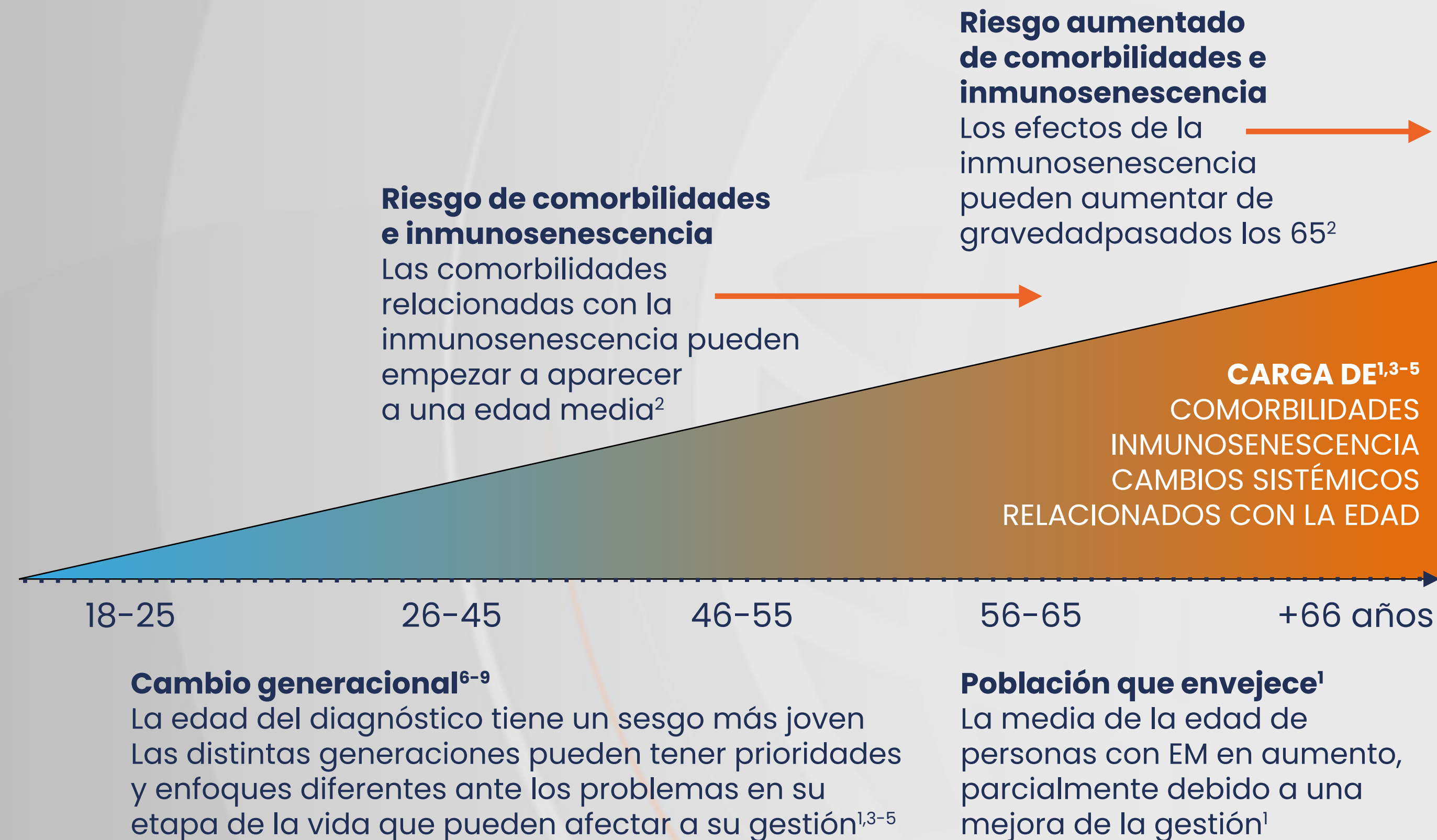
El envejecimiento es uno de los mecanismos que sostienen la progresión de la EM^{1,2}



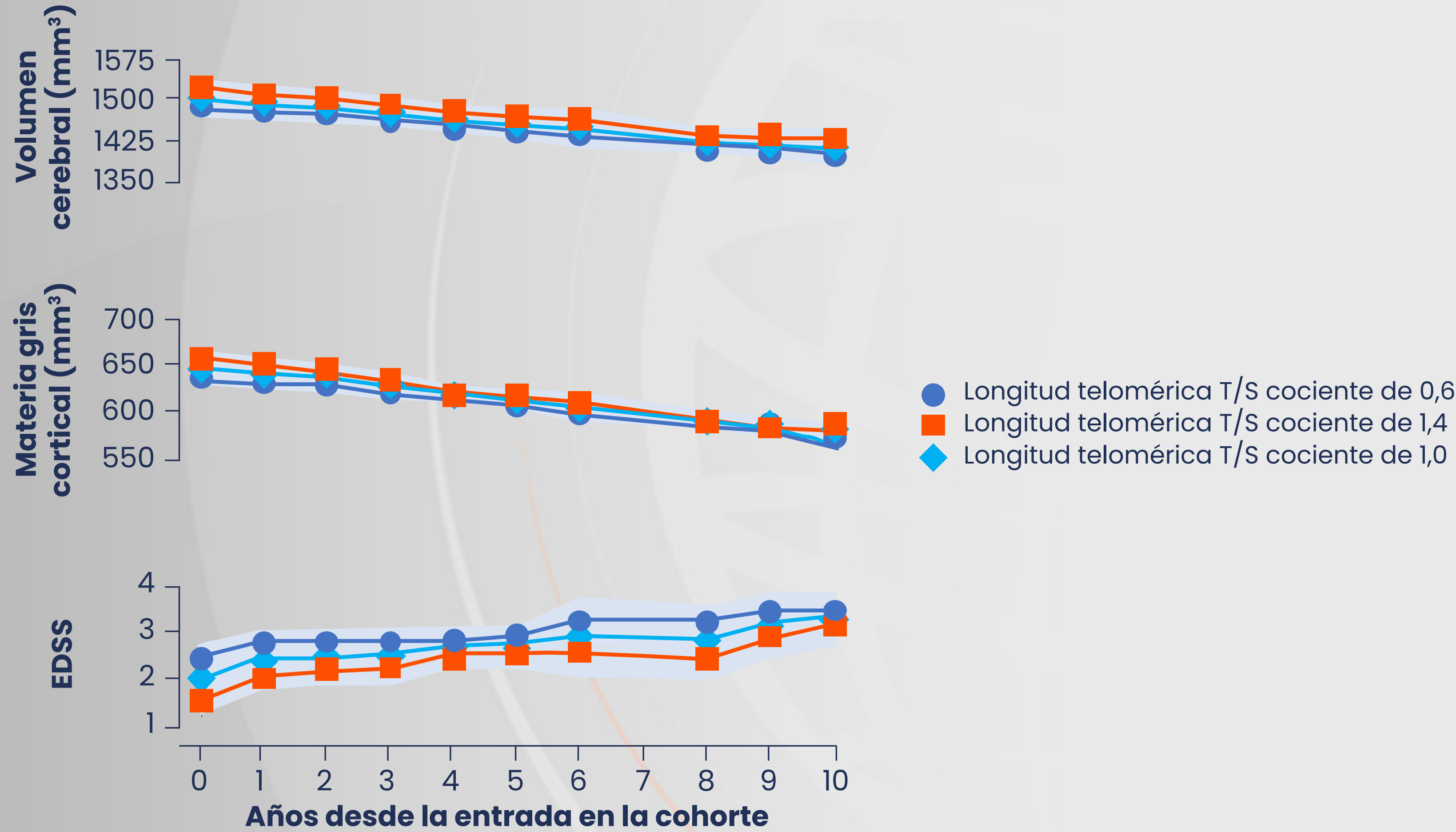
Atrofia cerebral estimada utilizando SIENA/FSL: Volumetría cerebral longitudinal en adultos sanos



La edad es un factor significativo que afecta al curso de la EM

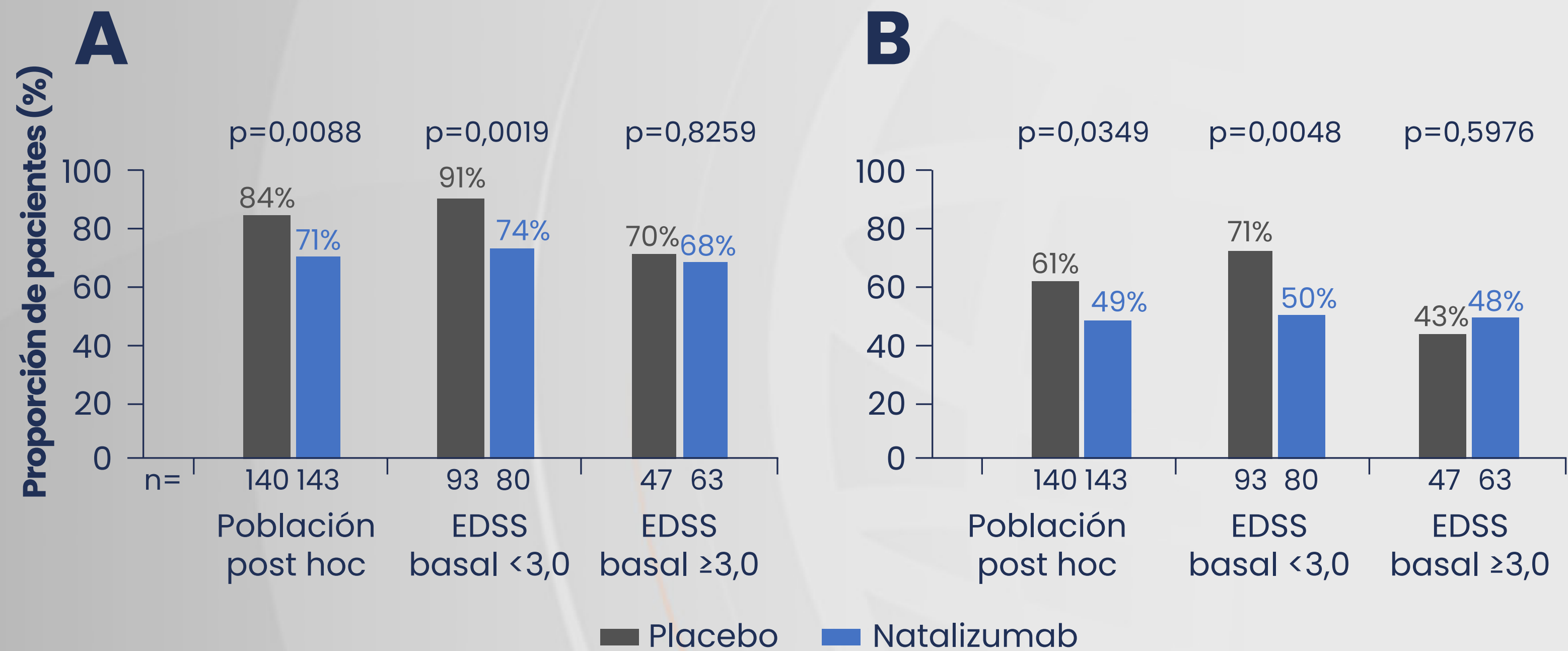


La longitud telomérica se asocia con la progresión de la discapacidad en la EM



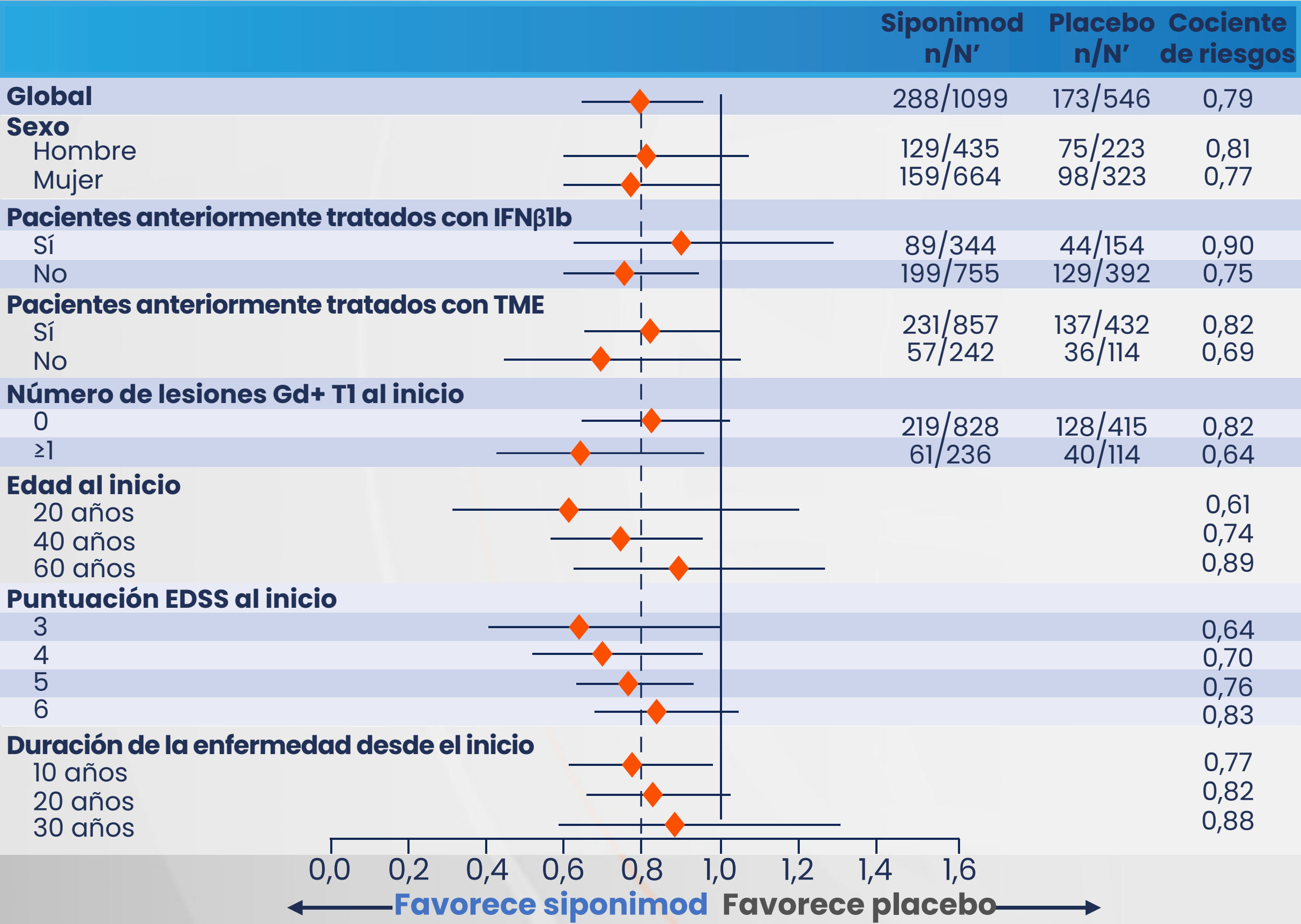
EDSS, escala ampliada del estado de discapacidad.
Krysko KM, et al. *Ann Neurol.* 2019;86:671–82.

Natalizumab y recuperación clínica de las recaídas



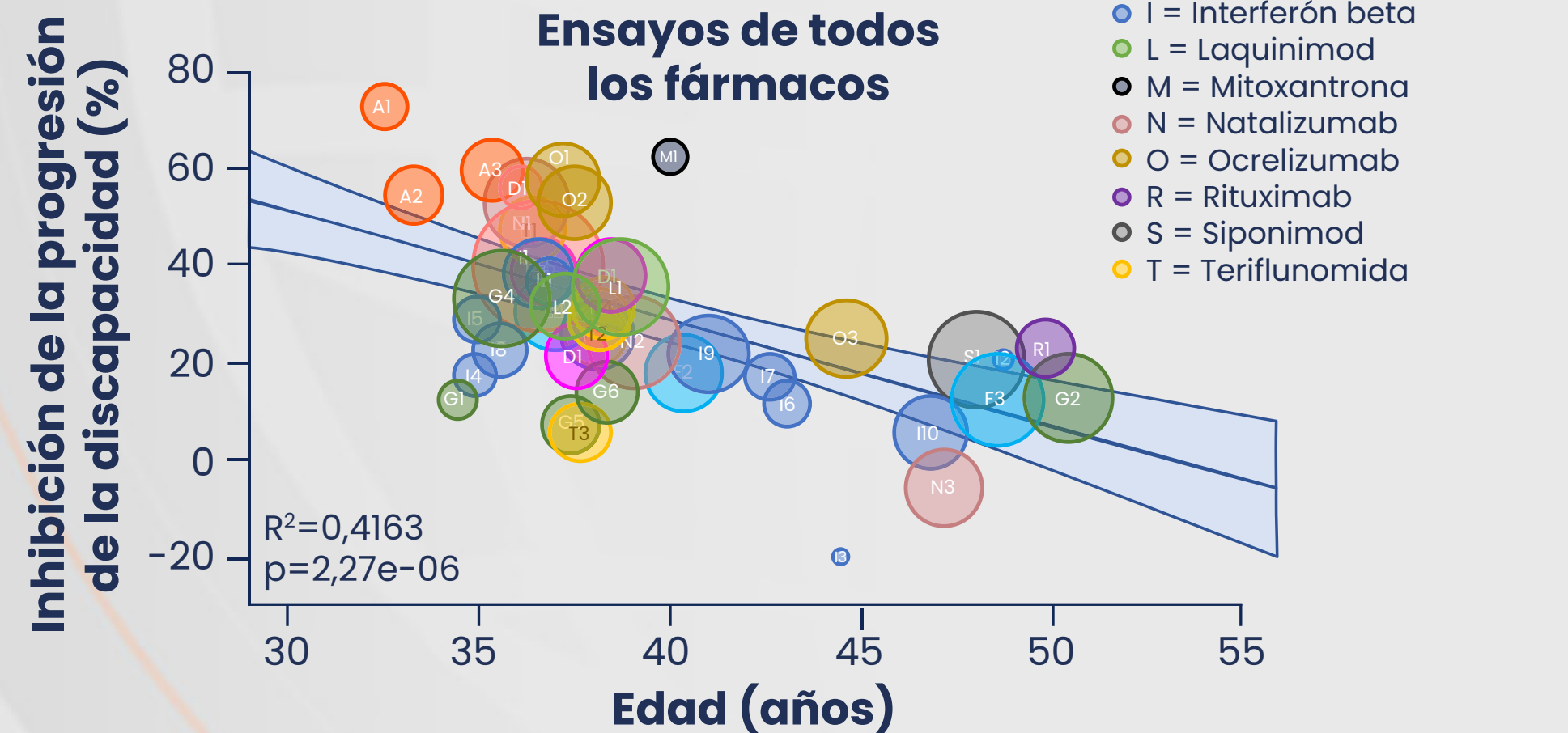
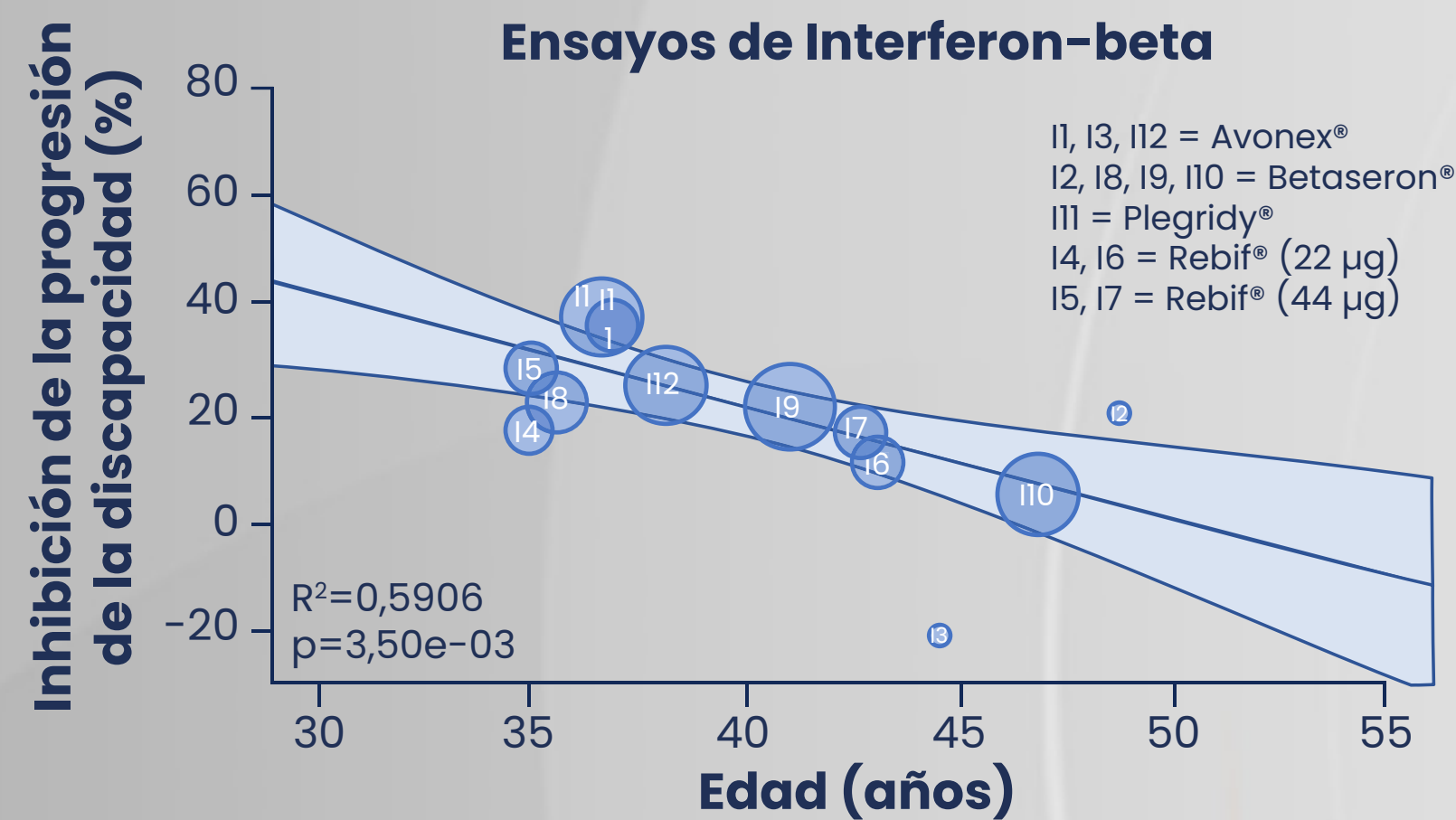
Proporción de pacientes con aumentos de ≥0,5 puntos (A) y ≥1,0 puntos en la puntuación en la EDSS desde antes de la recaída a la recaída (gravedad de la recaída)

Siponimod frente a placebo en EMPS (EXPAND): Un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego

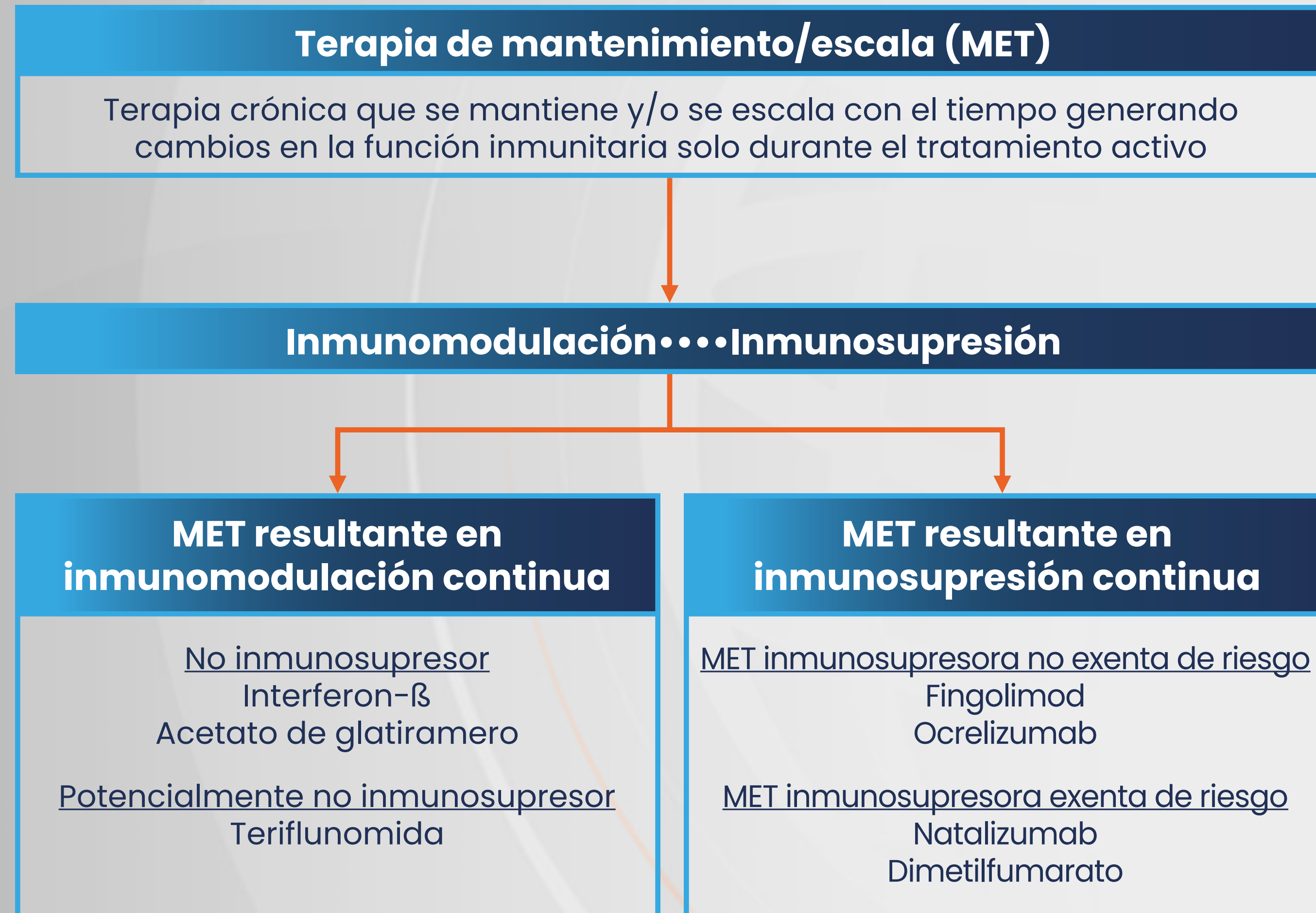


EDSS, escala ampliada del estado de discapacidad; EMPS, esclerosis múltiple progresiva secundaria; Gd+, realce de gadolinio; IFNβ1b, interferón beta-1b.
Kappos L, et al. *Lancet*. 2018;391:1263–73.

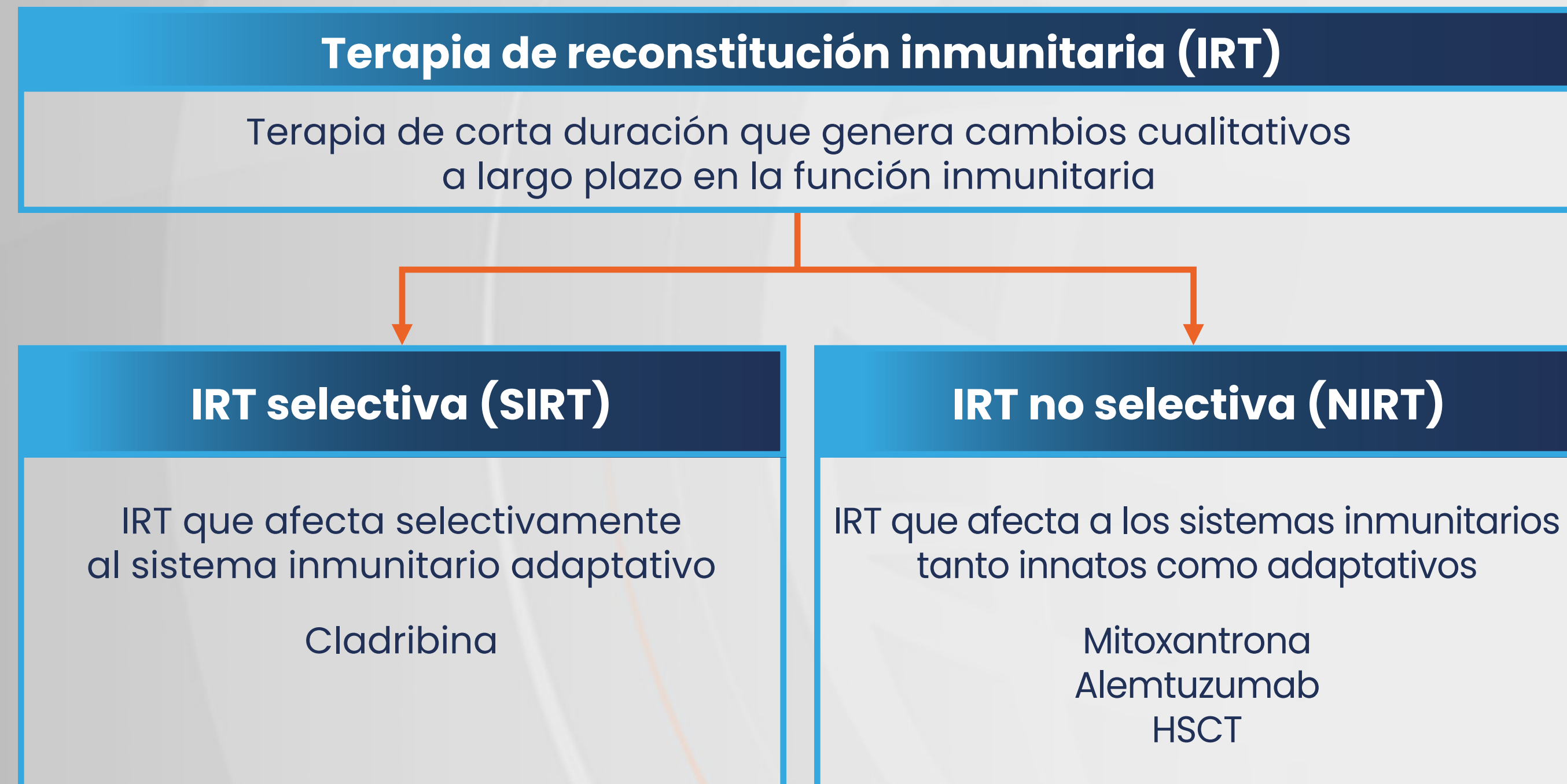
Metaanálisis de la eficacia según la edad de los tratamientos para la EM



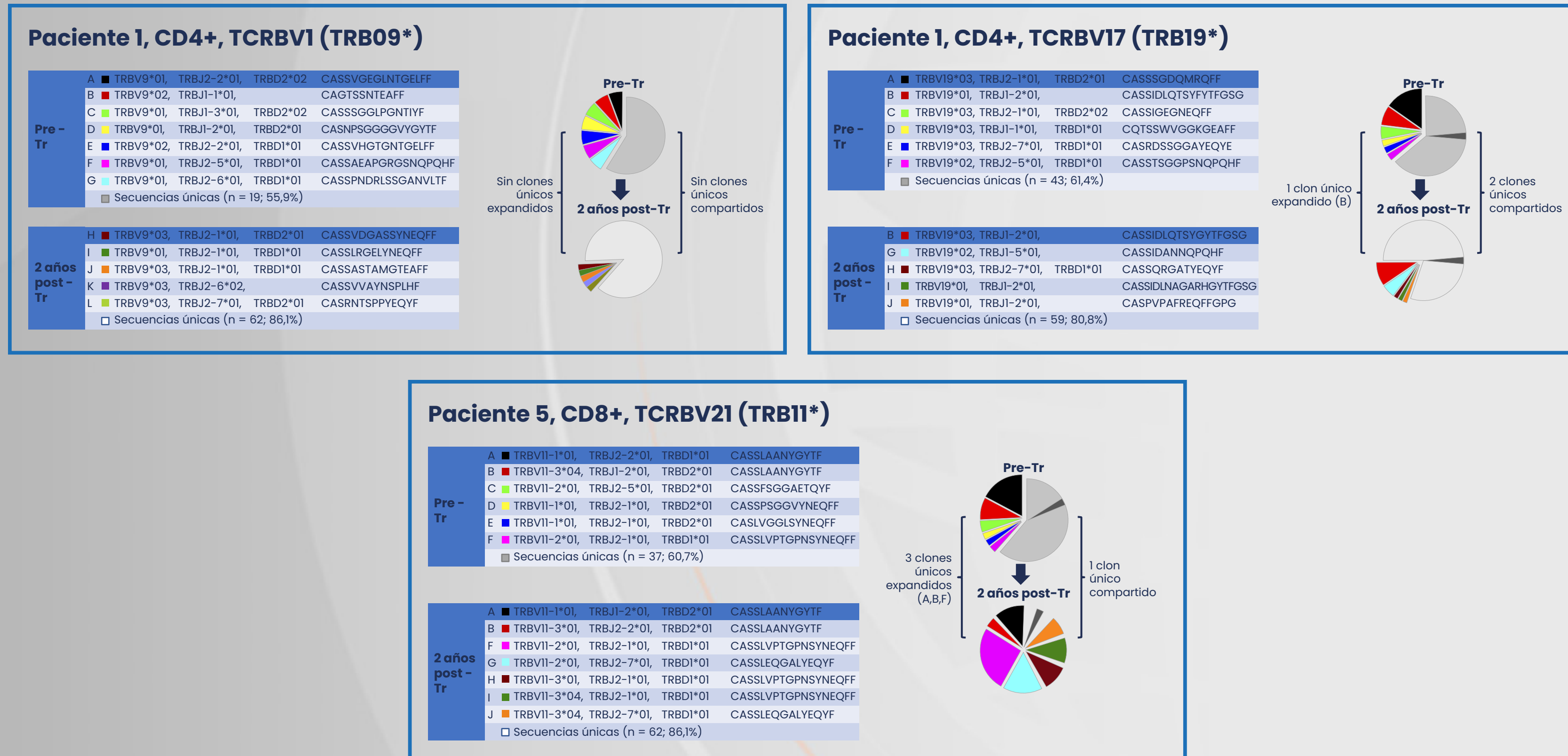
Clasificación de TME para las formas recurrentes de EM



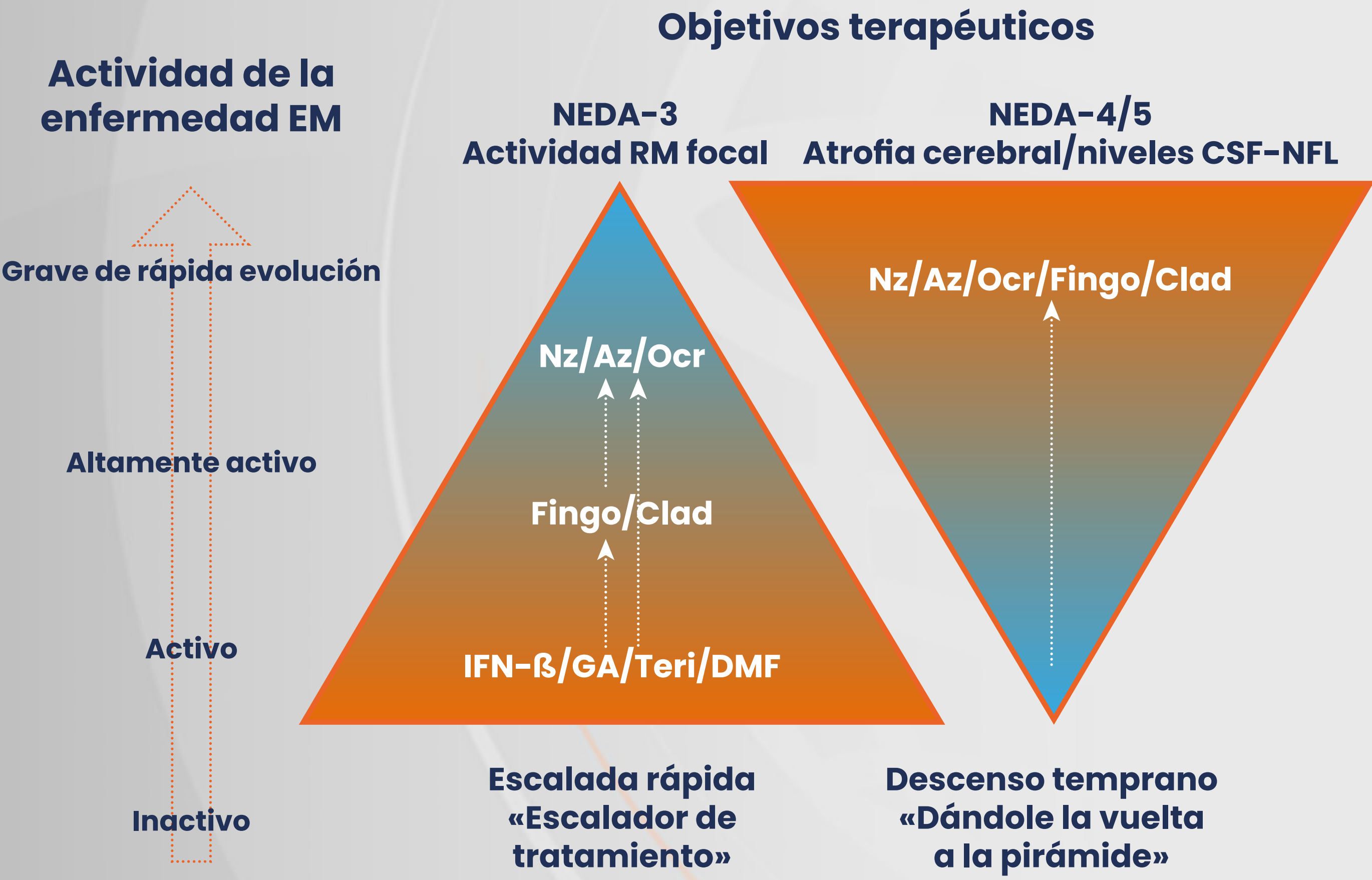
Clasificación de TME para las formas recurrentes de EM



El resultado tímico genera un repertorio de TCR diverso y nuevo tras un ASCT en pacientes con EM



Distintos enfoques terapéuticos al uso de TME en el tratamiento de formas recurrentes de EM



Az, alemtuzumab; Clad, cladribina oral; Dac, daclizumab; DMF, dimetilfumarato; Fingo, fingolimod; GA, acetato de glatiramer; IFN-β, interferón-beta; NEDA, no evidencia de la actividad de la enfermedad; NEDA-2, solo clínico (sin recaída y sin progresión); NEDA-3, actividad RM focal y clínica; NEDA-4/5, sin actividad RM focal y clínica y atrofia cerebral normalizada y normalización de los niveles de los neurofilamentos CSF Nz, natalizumab; Ocr, ocrelizumab; Teri, teriflunomida.
Giovannoni G. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:233–43.

Conclusiones

El envejecimiento o senescencia contribuye al empeoramiento de la EM

- Reducción de la reserva cerebral
- Envejecimiento temprano

Los biomarcadores de la senescencia se asocian con la discapacidad relacionada con la EM

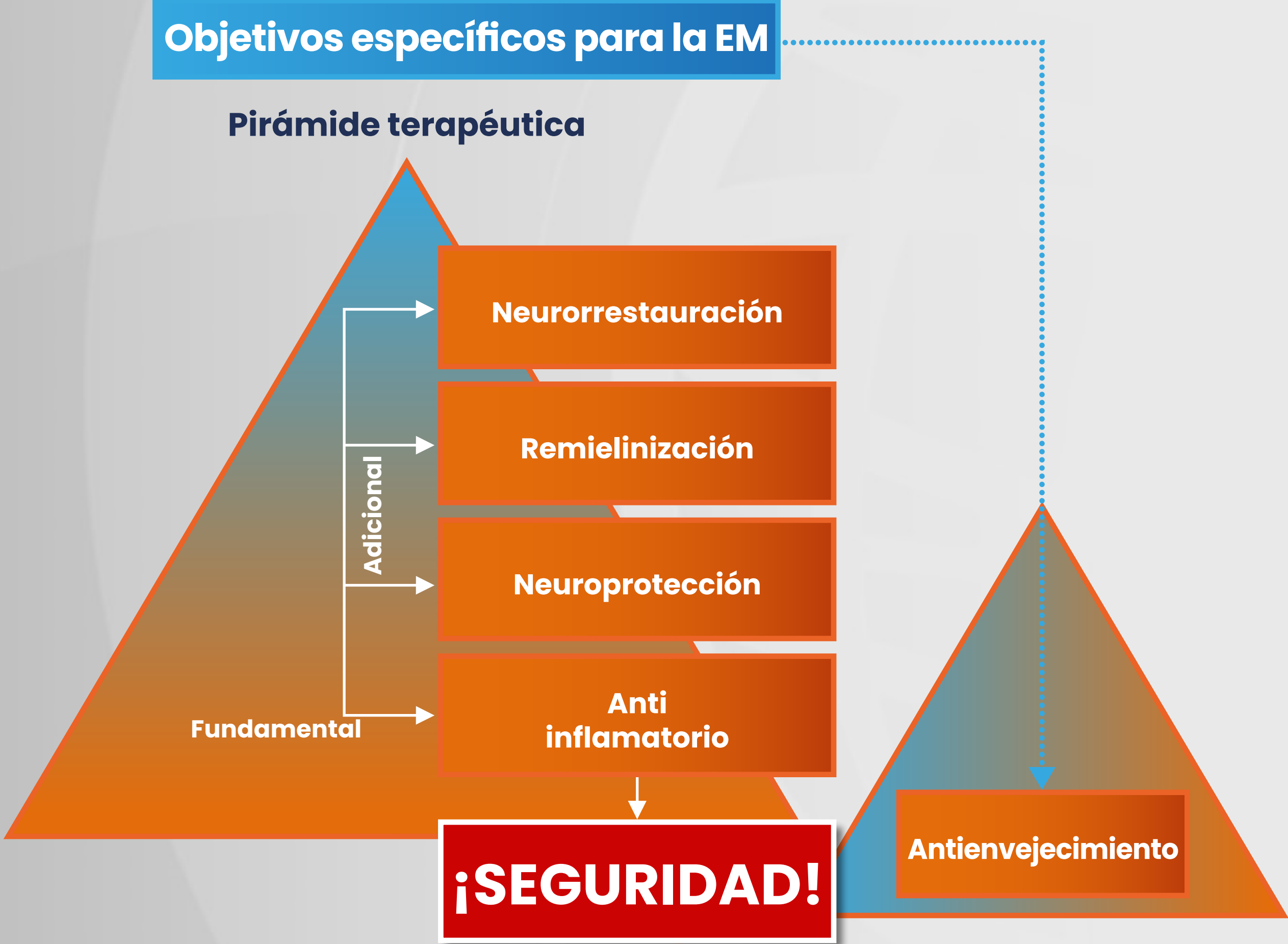
La actividad relacionada con la EM puede acelerar el envejecimiento

El envejecimiento se asocia con una reducción de la respuesta terapéutica de las TME

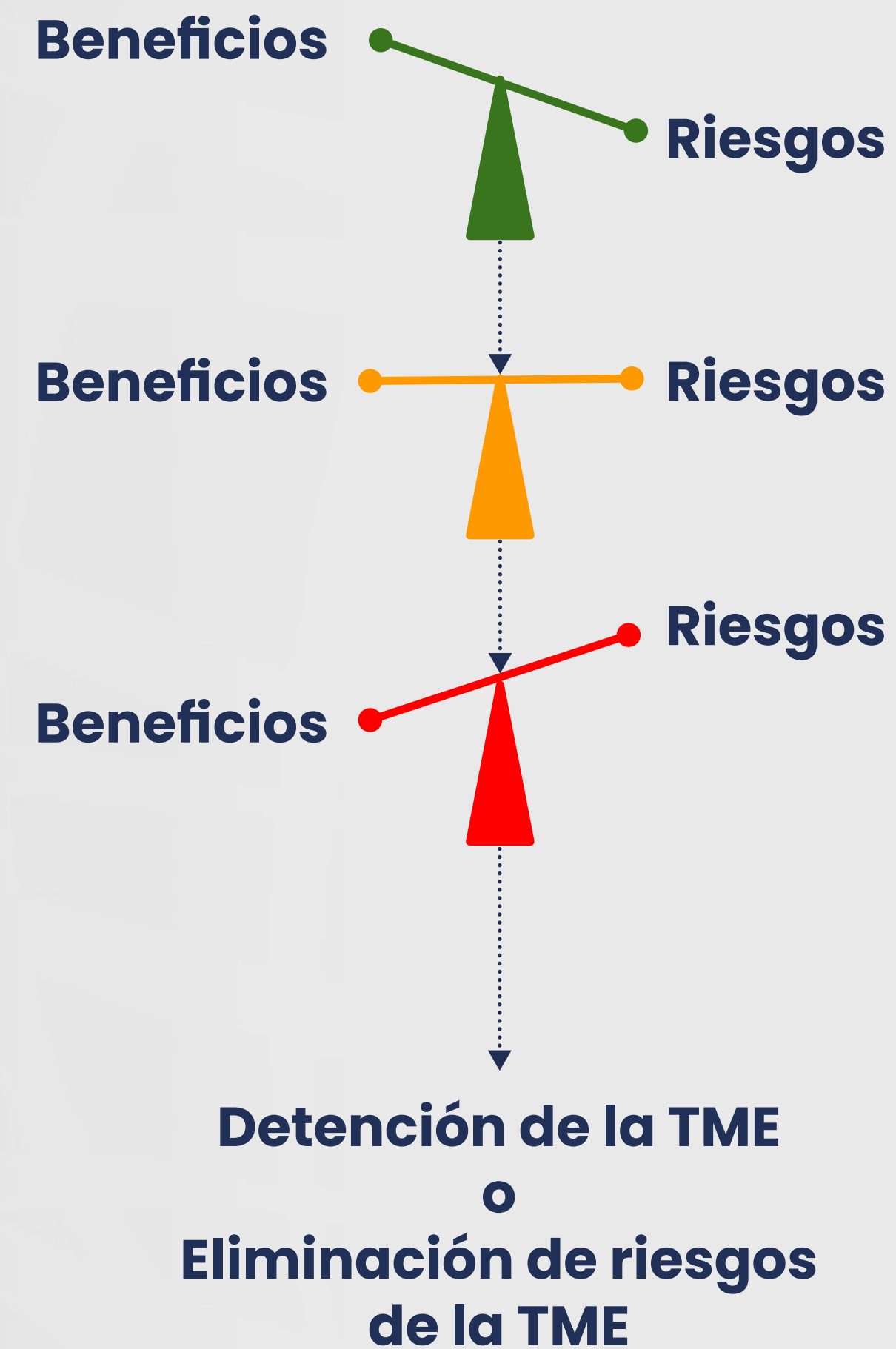
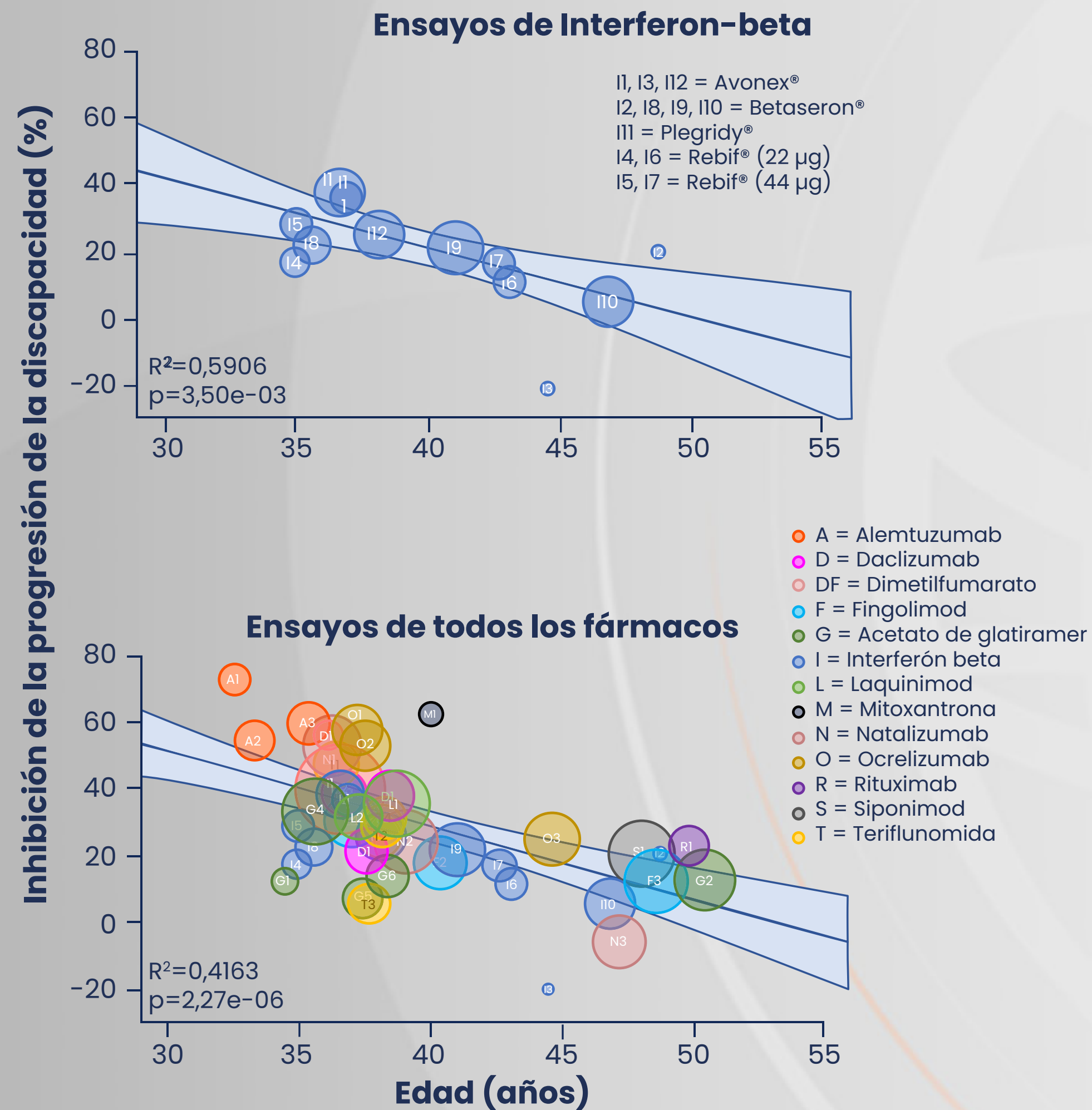
Aunque los principios del tratamiento de la EM son similares en pacientes jóvenes y mayores, deben tenerse en consideración otros factores, como la seguridad, a la hora de adoptar una estrategia terapéutica o de elegir una TME específica

¿Cómo cambiará la práctica en el futuro próximo para pacientes más mayores con EM?

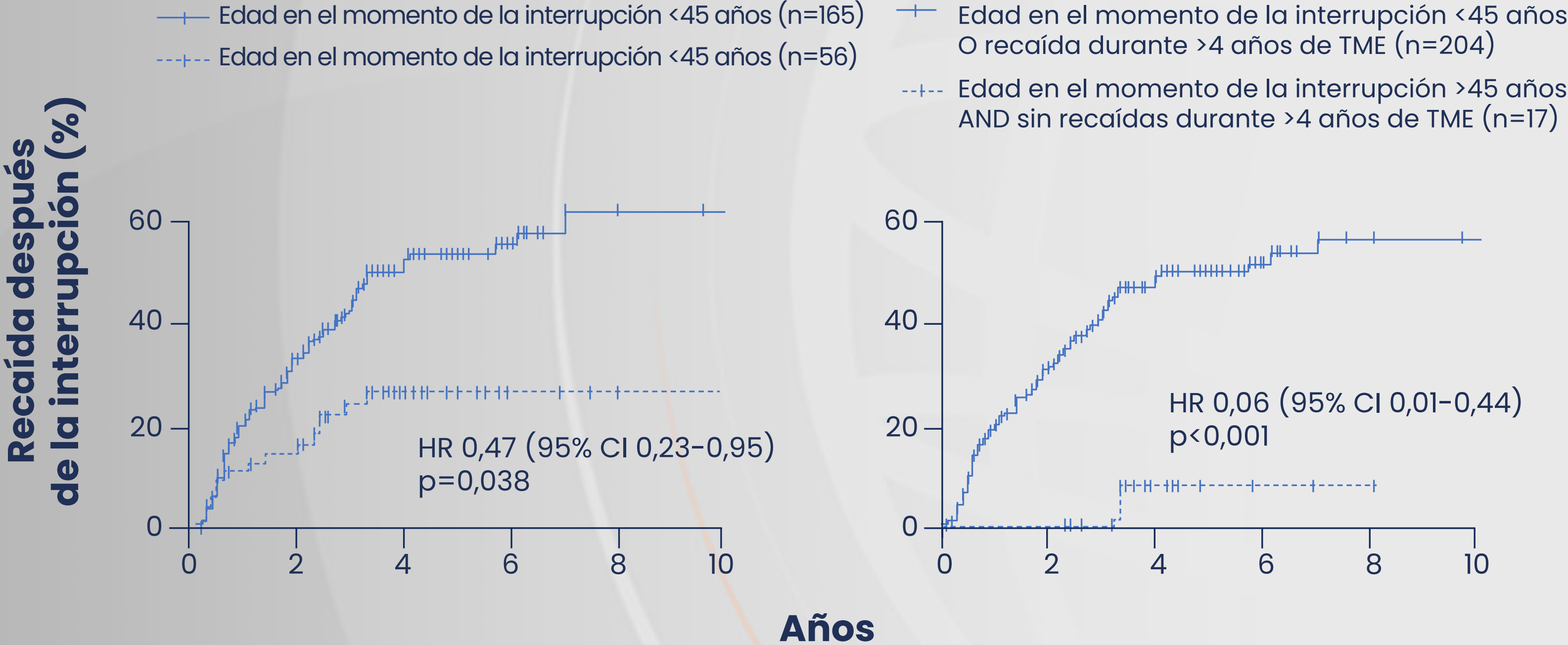
Enfoque de las necesidades no satisfechas: Una estrategia terapéutica holística



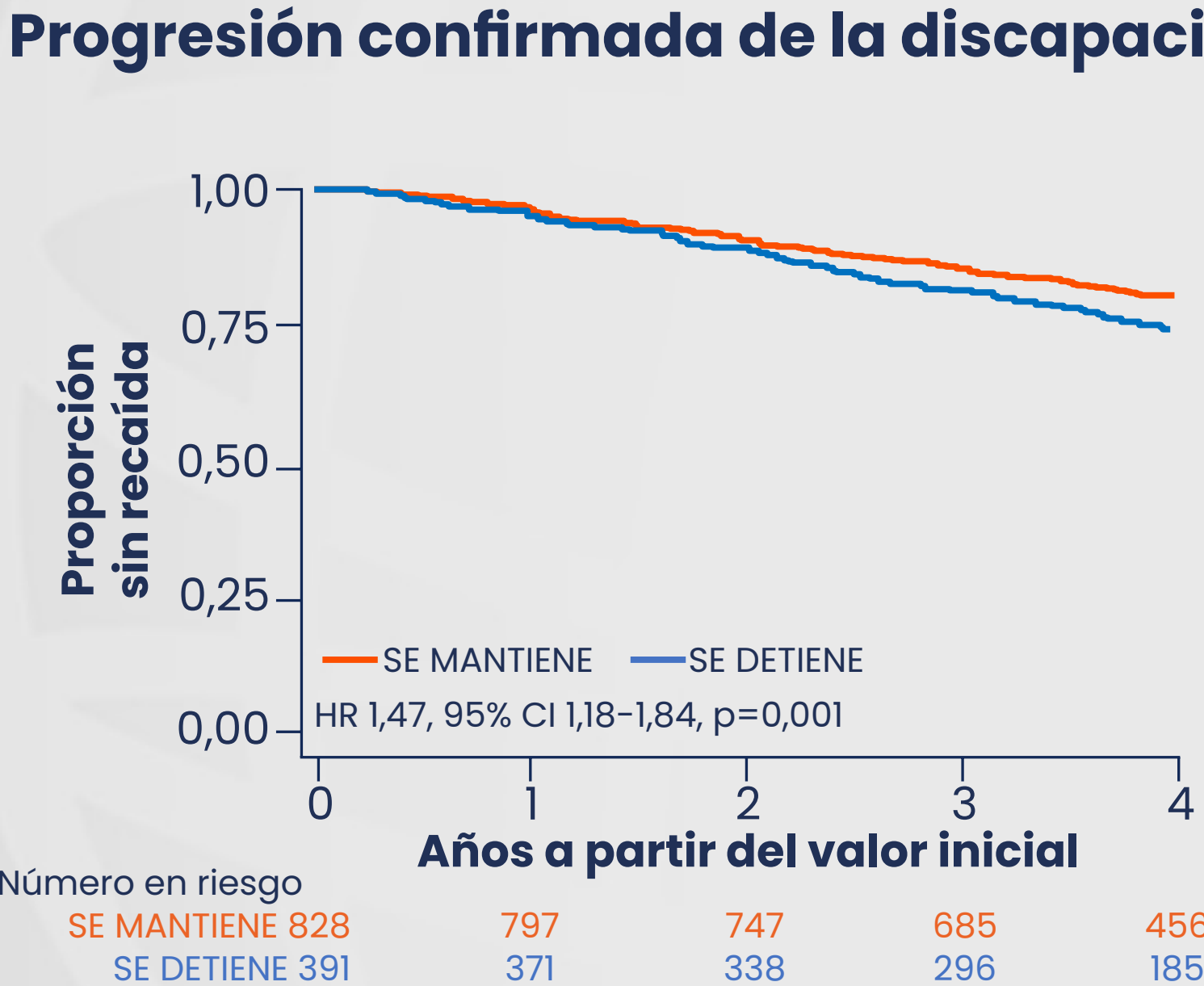
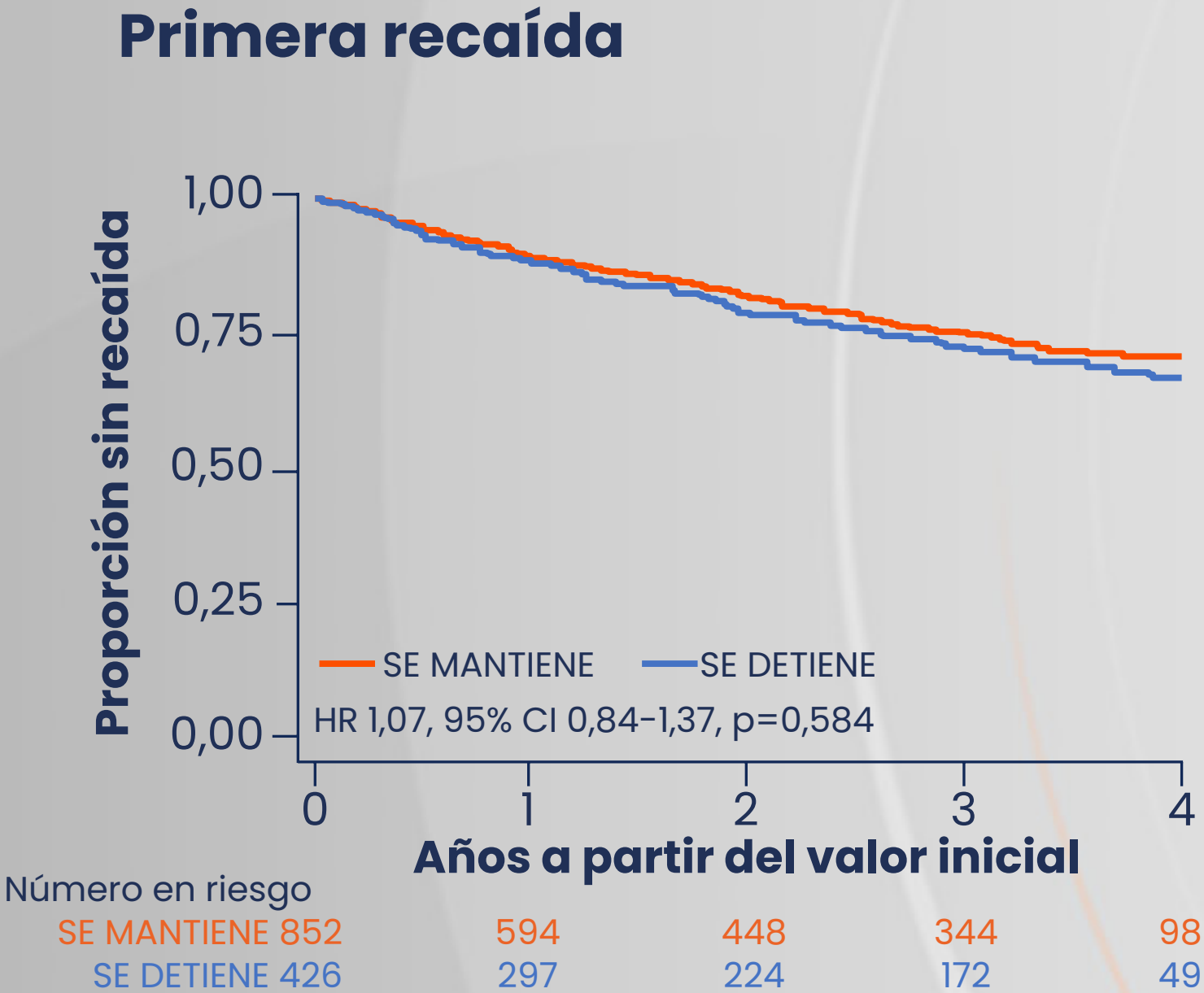
Metaanálisis de la eficacia según la edad de los tratamientos para la EM



Interrupción de las TME en la EM

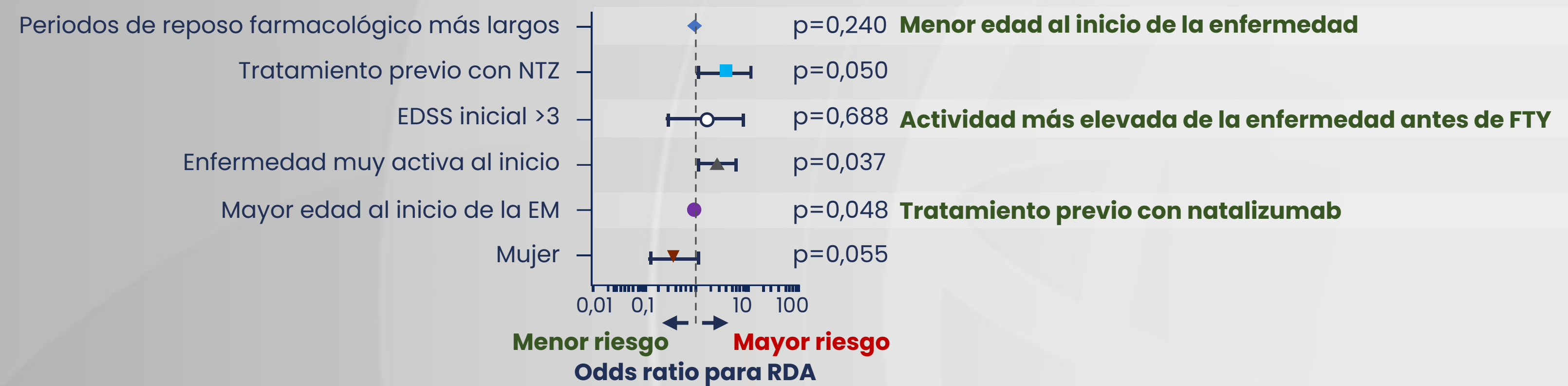


TME en la EM tras un periodo prolongado sin recaídas



Incidencia de recidiva de la actividad de la enfermedad tras la interrupción de fingolimod en pacientes más mayores

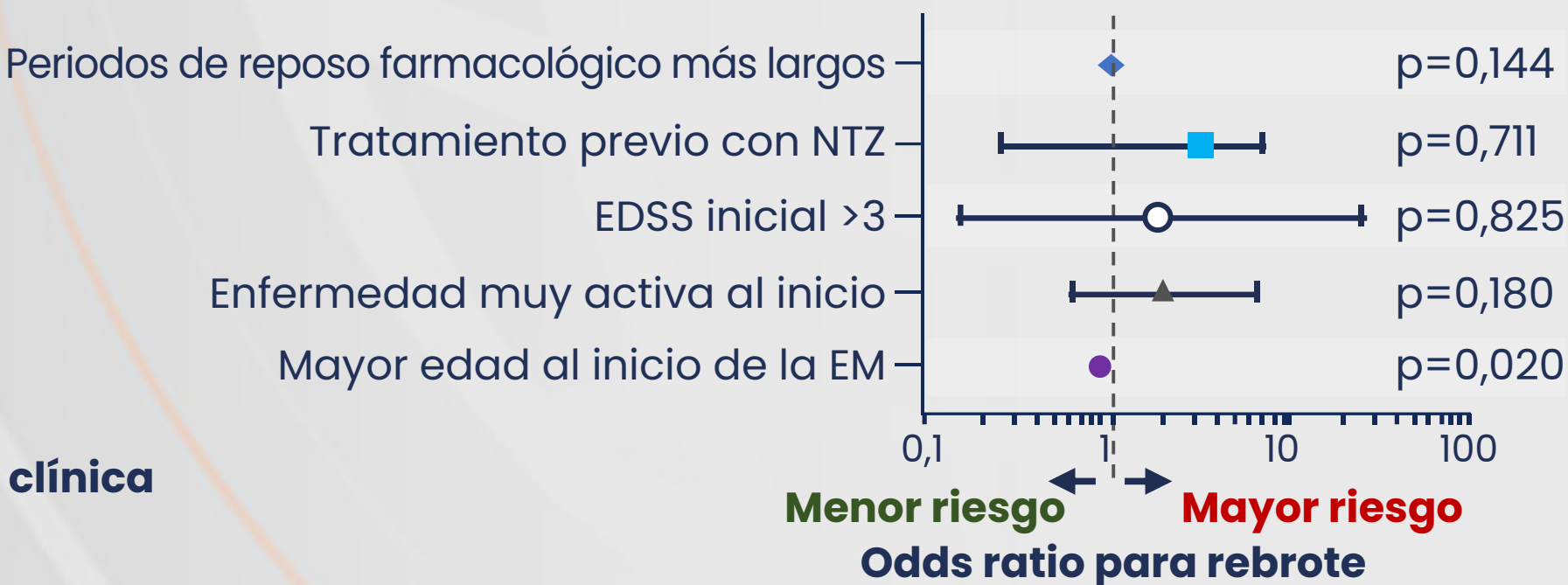
¿QUÉ PACIENTES experimentan RDA?



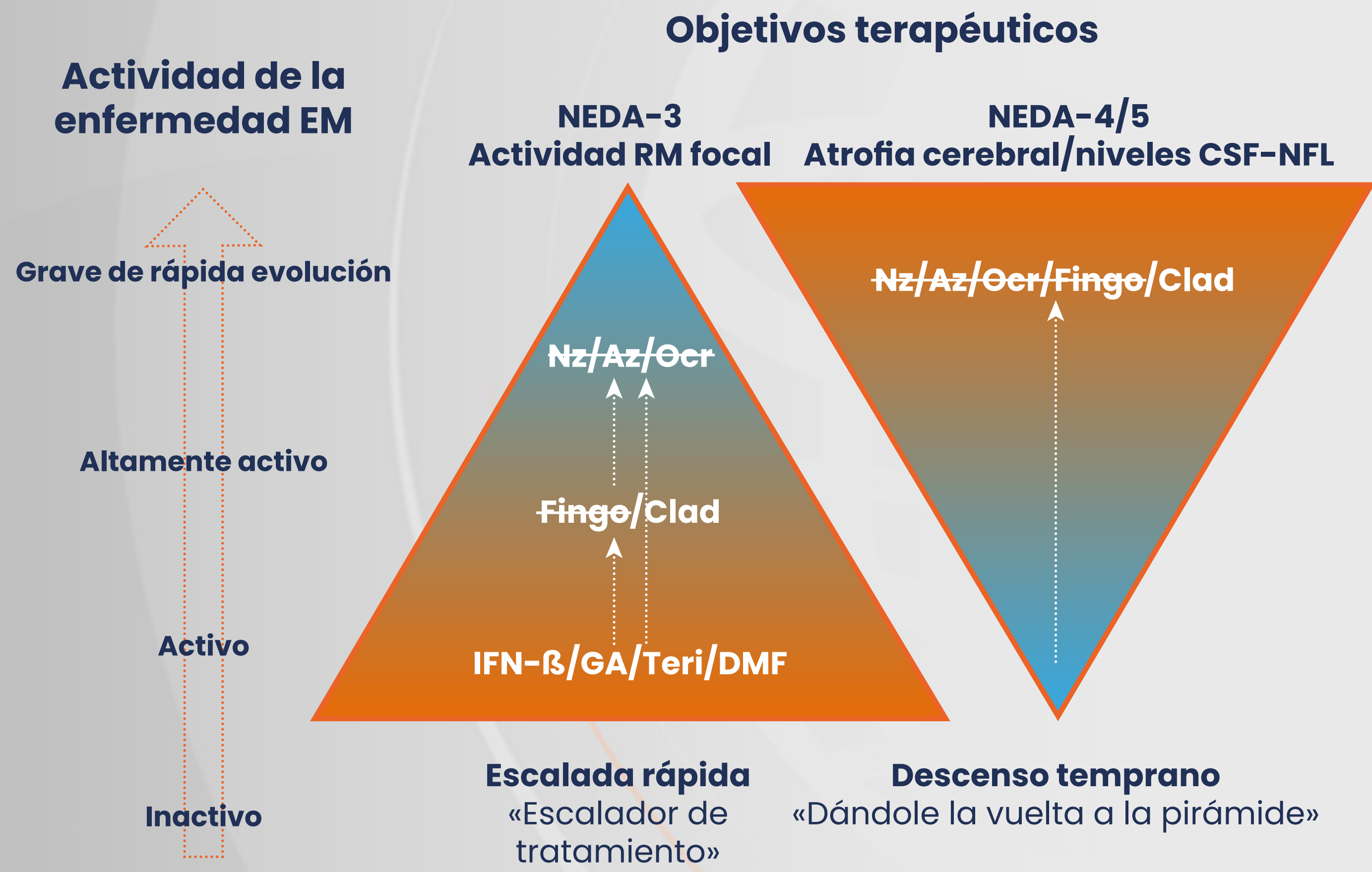
El 12,5% de los pacientes experimentaron un rebrote de la actividad de la enfermedad

¿QUÉ PACIENTES han experimentado rebrotes?

- 62,5% previamente estables con el tratamiento
- 37,5% de los pacientes sin TME en el momento del rebrote
- **Actividad de MRI** en lugar de recaídas clínicas
situación previa a FTY correlaciona con el rebrote

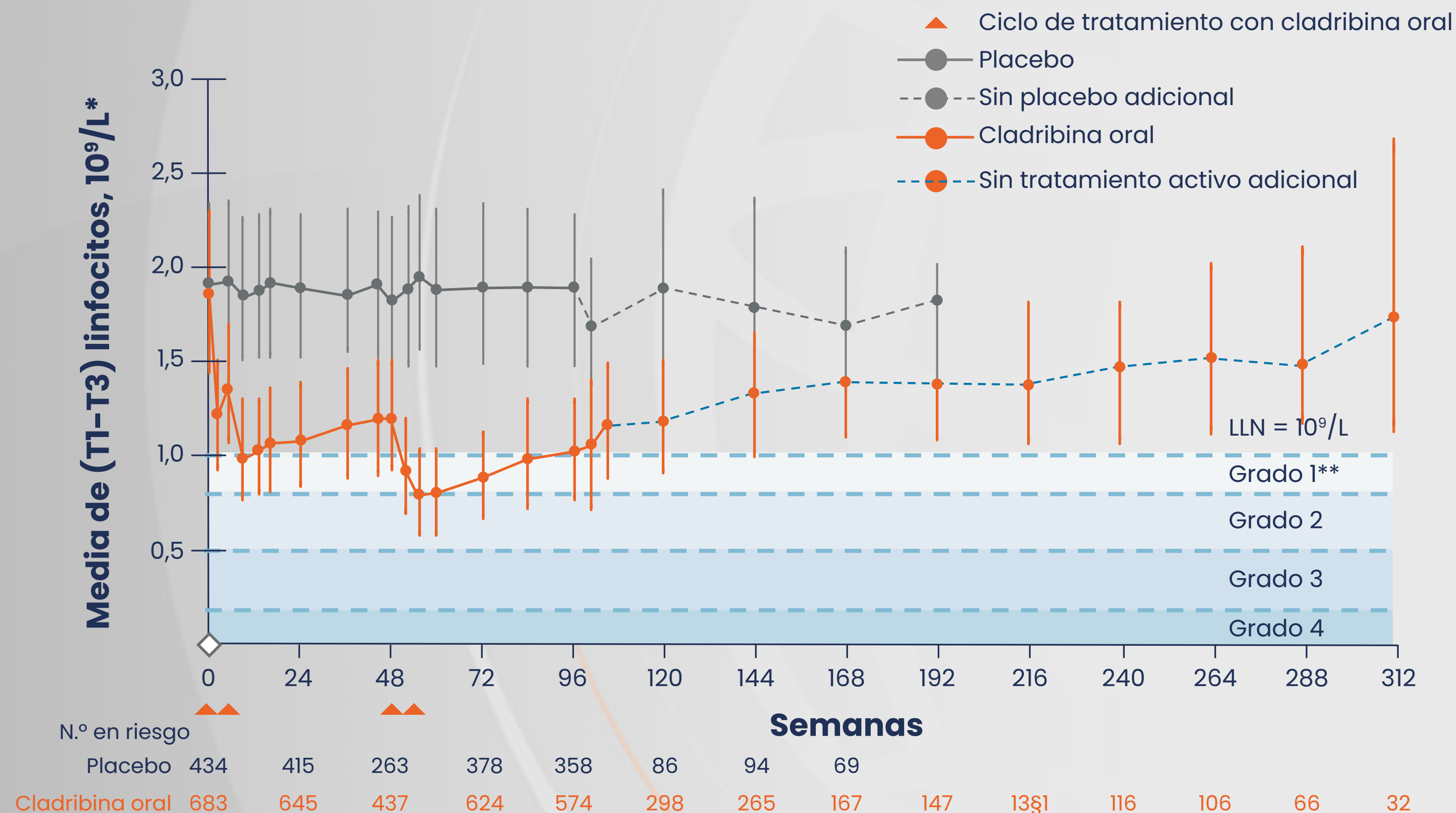


Distintos enfoques terapéuticos al uso de TME en el tratamiento de formas recurrentes de EM



Az, alemtuzumab; Clad, cladribina oral; Dac, daclizumab; DMF, dimetilfumarato; Fingo, fingolimod; GA, acetato de glatiramer; IFN-β, interferón-beta; NEDA, no evidencia de la actividad de la enfermedad; NEDA-2, solo clínico (sin recaída y sin progresión); NEDA-3, actividad RM focal y clínica; NEDA-4/5, sin actividad RM focal y clínica y atrofia cerebral normalizada y normalización de los niveles de los neurofilamentos CSF Nz, natalizumab; Ocr, ocrelizumab; Teri, teriflunomida. Giovannoni G. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:233–43.

La cladribina oral está asociada con una reducción del recuento de linfocitos



*Datos recopilados de CLARITY, CLARITY EXT, y PREMIERE. **Grado 1: < límite inferior de normal (LLN)–800/mm³; grado 2: <800–500/mm³; grado 3: <500–200/mm³; grado 4: <200/mm³.
Giovannoni G. *Neurotherapeutics*. 2017;14:874–87.

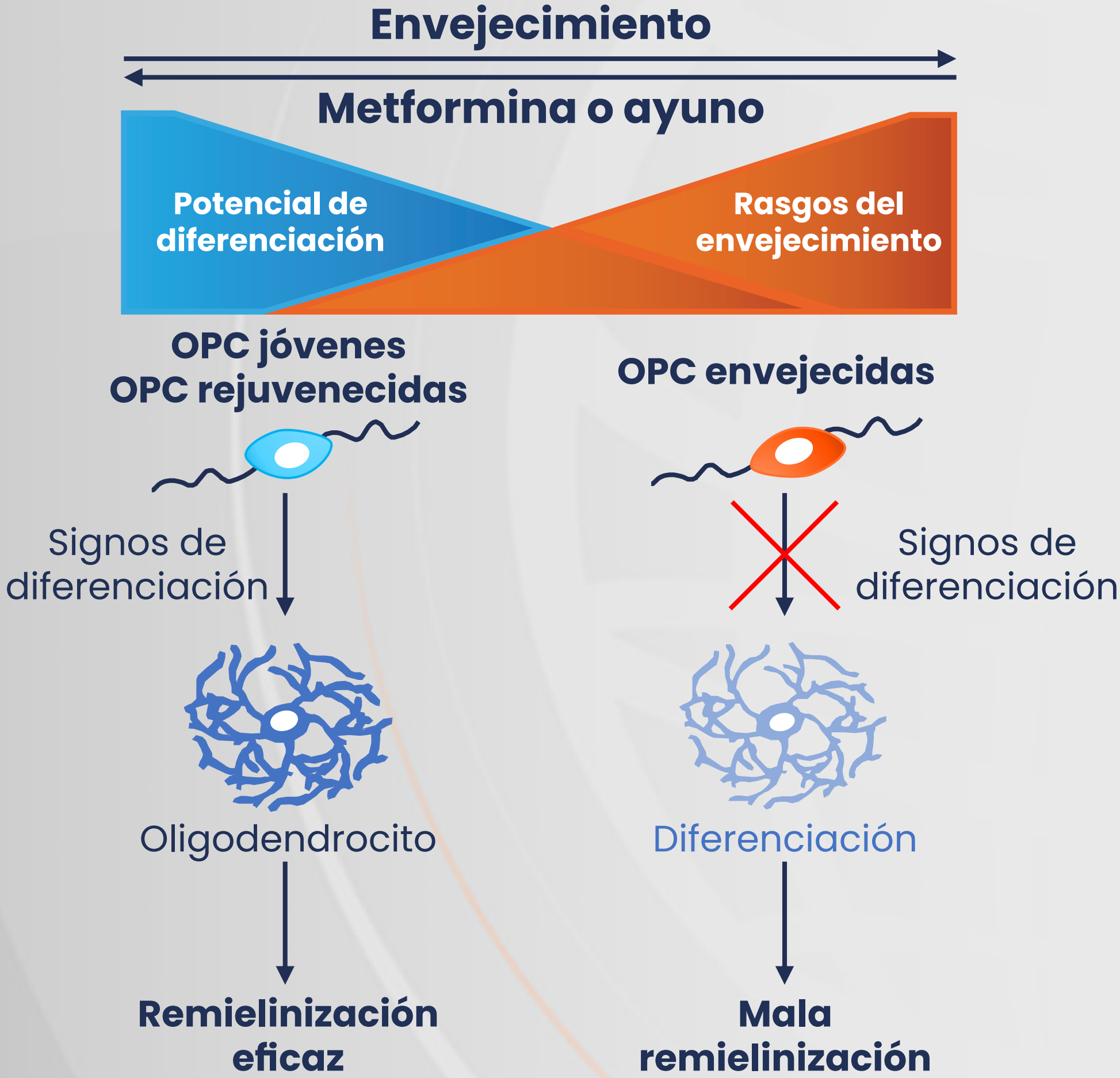
Enfoque de las necesidades no satisfechas: Una estrategia terapéutica holística

Objetivos distintos de la EM
«Salud cerebral»



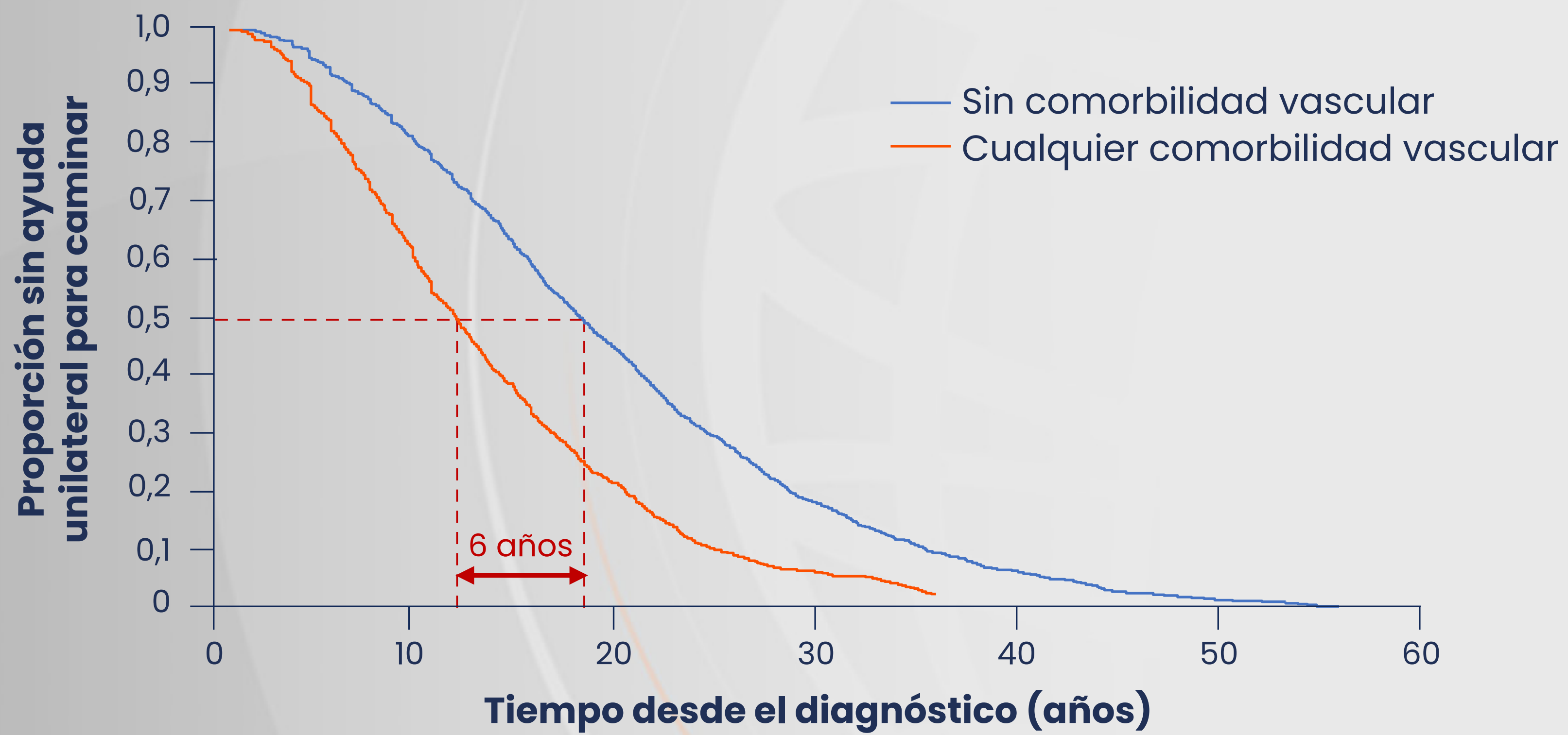
Fumar
Ejercicio
Dieta
Reducción de la reserva cerebral Envejecimiento temprano
Dormir
Comorbilidades
Infecciones
UTIs Periodontitis Sinusitis Inf. respiratoria
Medicaciones concomitantes
Anticolinérgicos
Fármacos
Metformina
Determinantes sociales de salud
Aislamiento social Capital social
HRT
Bienestar

La metformina restaura la capacidad de remielinización al rejuvenecer las células madre envejecidas



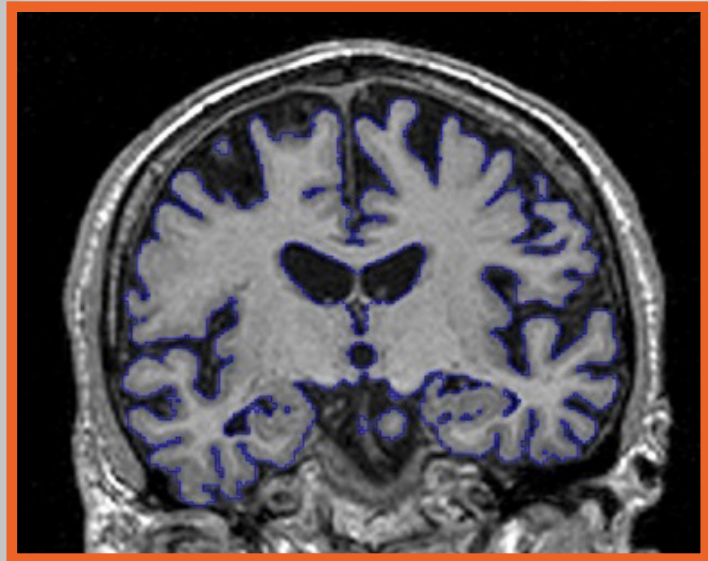
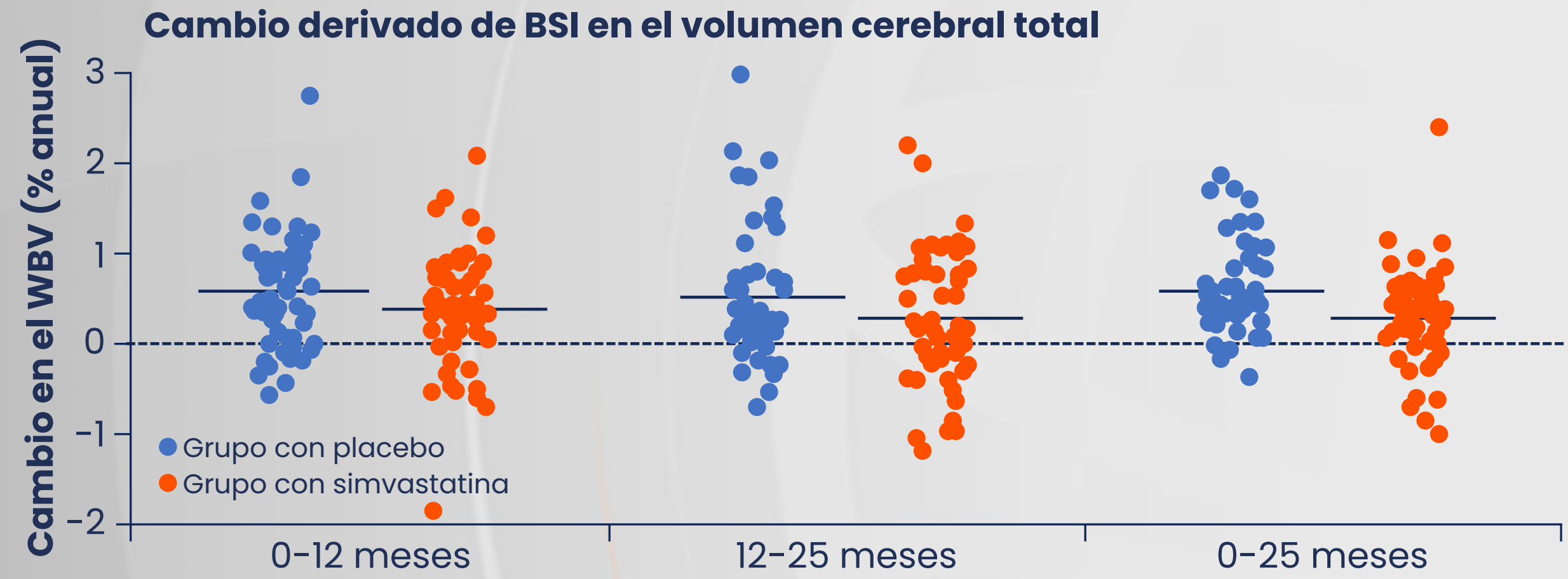
OPC, células progenitoras de oligodendrocitos.
Neumann B, et al. *Cell Stem Cell*. 2019; 25:473–85.

La comorbilidad acelera la progresión de la discapacidad

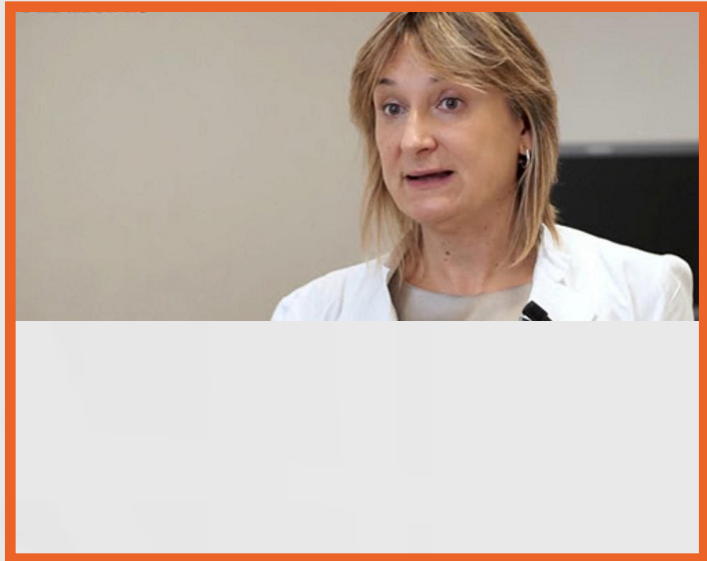


Comorbilidades^{1,2}

Dosis elevada de simvastatina en EMSP: ensayo EM-STAT



BSI (Integral de desplazamiento de bordes)



EMSP, esclerosis múltiple secundaria progresiva; WBV, volumen cerebral total.
1. Chataway J, et al. Lancet. 2014;383:2213–21; 2. Chataway J. Trials in Secondary Progressive MS. Presentado en la Conferencia Anual MS Trust, del 3 al 5 de noviembre de 2013.

Conclusiones

La inmunosenescencia es un aspecto natural del envejecimiento y tiene implicaciones en la gestión de la EM

- Detección y/o eliminación de riesgos de las TME
 - Riesgo de rebrote y actividad recurrente de la enfermedad
- Hiperfarmacovigilancia
 - Infecciones y neoplasias secundarias
- Vacunación anual

Enfoque holístico al tratamiento de la EM

- Estilo de vida y bienestar incluida dieta
- Estrategias antienvjecimiento

Enfoque proactivo al cribado y a la gestión de comorbilidades y otros factores que influyen en los resultados de la EM

Necesidad urgente de desarrollar una base de evidencias para abordar los aspectos que surgen con la gestión de la EM en las personas mayores