



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina División de
Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro
Médico Nacional “La Raza”

TESIS:

INICIO TEMPRANO DE TERAPIA INMUNOMODULADORA Y RETRASO
A LA CONVERSION DE ESCLEROSIS MULTIPLE EN PACIENTES CON
SINDROME CLINICAMENTE AISLADO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. ALICIA GARMENDIA REBOLLEDO

ASESOR:

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN



México D. F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División en Educación

Dr. Humberto Juárez Jiménez
Profesor titular del Curso de Neurología Clínica
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Alicia Garmendia Rebolledo
Médico especialista en formación en Neurología
Centro Médico Nacional La Raza

INDICE

1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Antecedentes científicos.....	6
4. Material y métodos.....	15
5. Resultados	16
6. Discusión.....	28
7. Conclusiones.....	30
8. Bibliografía	31
9. Anexos	34

RESUMEN

Inicio temprano de terapia inmunomoduladora y retraso a la conversión de Esclerosis múltiple en pacientes con Síndrome clínicamente aislado del Hospital de especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo en pacientes con Síndrome Clínicamente Aislado, obteniendo datos demográficos, tipo de Síndrome clínicamente aislado (SCA), inicio de inmunoterapia, presentación del segundo brote, Escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS) al inicio y seguimiento, criterios de desmielinización, Diseminación en espacio (DIS), Diseminación en tiempo (DIT) y carga lesional en Imagen por resonancia magnética (IRM) de control y seguimiento. Estadística descriptiva, prueba chi cuadrada, ANOVA de una vía.

Resultados: Se incluyeron 104 sujetos con SCA. Con edad promedio 29.1 ± 9.5 , 35.6% hombres y 64.4% mujeres. La neuritis óptica fue la más frecuente (35.6%). 58.7% recibió tratamiento temprano y 41.3% tardío. La presencia de más de 10 lesiones, DIS en IRM basal, DIS y DIT en IRM de control, segundo brote y la progresión de lesiones en IRM representaron significancia estadística para la conversión a EM ($p < 0.001$, $p = 0.011$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.011$ respectivamente). La conversión a EM fue mayor en el grupo de inicio tardío, en relación con aquéllos sin conversión y con probable conversión (56.7%, 22% y 17.6%, $p = 0.001$).

Conclusiones: La carga lesional en IRM basal, DIS, DIT en IRM de control y la presencia de segundo brote se asocian con la conversión a EM. El tiempo de inicio de terapia inmunomoduladora, se asocia con la conversión o el retraso a EM respectivamente.

Palabras clave: Síndrome clínicamente aislado, Esclerosis múltiple, Diseminación en espacio, Diseminación en tiempo, Imagen por resonancia magnética, Escala de discapacidad de Kurtzke.

ABSTRACT

Early immunotherapy and the delay in conversion of Multiple sclerosis in patients with Clinically isolated syndrome, in Specialities Hospital, National Medical Center “ La Raza”.

Material and Methods: Observational, retrospective, transversal and descriptive study, in Clinically isolated syndrome (CSI) patients, we collected demographic dates, type of CSI, time of start immunotherapy, second attack, Expanded disability status scale (EDSS)at start and follow up, demyelination on basal Magnetic resonance imaging (MRI), Dissemination on space (DIS) and Dissemination on time (DIT) on basal MRI and follow up. We make and descriptive statistical analysis, likewise we submitted the results to X2 test and Analisis of variance.

Results: We studied 104 subjects with CSI. The average age was 29.1 ± 9.5 , 35.6% were men and 64.4% were women. Optic neuritis was the most frequent type of CIS (35.6%). The 58.7% received early immunotherapy and 41.3% received late immunotherapy. The presence of more than 10 lesions, DIS on initial MRI, DIS and DIT on MRI follow up, second attack and progression of lesions on MRI follow up represented statistical significance for the MS conversion ($p < 0.001$, $p < 0.011$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.011$ respectively). The late immunotherapy group, presented a mayor percentage of MS conversion in relation with those without conversion and with possible conversion (56.7%, 22% and 17.6%, $p=0.001$)

Conclusions: In CSI patients, the lesion burden on MRI at the beginning , DIS and DIT on MRI follow up and the presence of a second attack are associated with MS conversion. We demonstrated that the time of beginnings immunotherapy, late vs early are associated with the conversion or the retard of MS respectively.

Key words: Clinically isolated syndrome, Multiple sclerosis, Dissemination in space and Dissemination in time, Magnetic resonance imaging, Expanded disability status scale.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más común del SNC en jóvenes adultos. En el 85% de los casos, la forma de presentación inicial consiste en un episodio agudo o subagudo de afección neurológica conocido como Síndrome clínicamente aislado (SCA), el cual se define como el primer episodio sugestivo de EM, con una duración de por lo menos 24 horas, causado presumiblemente por un proceso desmielinizante inflamatorio en uno o más sitios del SNC. Estos pacientes no cuentan con evidencia de diseminación en tiempo o espacio, que se requiere para el diagnóstico de EM, pero presentan un riesgo variable de desarrollar la Enfermedad. ⁽¹⁾

Presentación clínica.

Síndrome clínicamente aislado.

Involucra la afección del nervio óptico, medula espinal, y tallo cerebral. A continuación se nombran las formas más comunes de presentación de SCA:

- *Afección de Medula espinal y/o vías largas:*
 - *Síntomas sensoriales:* Forma más común de inicio de EM; los síntomas más frecuentemente descritos son disestesias como entumecimiento, sensación de agujas o piquetes, fenómenos sensitivos negativos en miembros inferiores y en tronco. El dolor radicular puede estar presente.
 - *Síntomas motores:* Afección de vía piramidal, cursando con debilidad en miembros inferiores de forma más común que en los miembros superiores.
- *Neuritis óptica:* Forma más común de compromiso de la vía visual, de forma usual como afección aguda o subaguda unilateral, con dolor ocular que se acentúa con los movimientos oculares. Existe grado variable de pérdida visual (escotoma) cuando afecta la parte central de la visión.
- *Lesión del tallo y vías cerebelosas:* puede existir diplopía, *problemas de incoordinación e inestabilidad.* La exploración revelara disimetría, descomposición de movimientos complejos, hipotonía y/o temblor de intención. Hallazgos oculares son nistagmo, disimetría

ocular, falla en la fijación, lo que sugiere disfunción en la conexión vestibulocerebelo. El habla puede ser escandida o de carácter explosivo. El *vértigo* se reporta como síntoma en 30 a 50 % de los pacientes con EM. Es asociado comúnmente con síntomas que reflejan disfunción de nervios craneales, como híper o hipoacusia, hipoestesia facial o diplopía. ⁽²⁾



Afección de Medula espinal y/o vías largas:

- *Síntomas sensoriales*
- *Síntomas motores*



Neuritis óptica



Lesión del tallo y vías cerebelosas

Progresión a Esclerosis Múltiple.

La presencia y la extensión de lesiones en una IRM cerebral se relacionan fuertemente con el desarrollo de EM. Por lo anterior, debido a la alta sensibilidad en detectar anomalías relacionadas a EM, el estudio de IRM se incluye formalmente para el diagnóstico de EM, excluyendo así otras alternativas de diagnóstico, y ayudando a demostrar diseminación en espacio y tiempo, que forman parte de los criterios diagnósticos de Mc Donald. ⁽⁶⁾

Estudios a largo plazo indican que entre el 30 al 80% de los pacientes con SCA van a desarrollar evidencia clínica de diseminación en tiempo y en espacio antes de cumplir con los criterios de Esclerosis múltiple. Aproximadamente del 50 al 70% de los pacientes con SCA tienen lesiones diseminadas en IRM de encéfalo que son características de EM como presentación inicial. En el seguimiento al año, en los pacientes con SCA se demuestran frecuentemente nuevas lesiones

por IRM que pueden ser clínicamente silentes. Por lo tanto, el diagnóstico de EM en pacientes con SCA puede ser beneficioso debido a que el curso temprano de EM con pérdida axonal, puede determinar el riesgo relativo a la progresión. ⁽⁷⁾

La identificación de pacientes con SCA o SRA con progresión probable en el tiempo a EM es la meta principal de las investigaciones actuales. En varios estudios, a largo plazo (10 a 20 años) el promedio de desarrollo de EM en pacientes con SCA y con lesiones por IRM varía de 60 a 80% ^(2, 8, 9). En pacientes con SCA con IRM normales en la IRM basal, los datos sugieren una incidencia a largo plazo de EM aproximada de 20%. ⁽¹⁰⁾

Progresión con SRA. Los pacientes con SRA se encuentran en riesgo de desarrollar SCA y EM, sin embargo los estudios son limitados.

Un estudio retrospectivo evaluó 44 paciente (con edad media de 39 años, rango de 16 a 67 años) con hallazgos incidentales por IRM cumpliendo criterios con SRA, los estudios de IRM se realizaron por diversos motivos (ej: cefalea, TCE, alteraciones en lenguaje, etc.). Obteniendo las siguientes observaciones ⁽¹⁾:

De 41 pacientes a los que se les realizo IRM de seguimiento, la progresión de lesiones ocurrió en 24 pacientes (59%). Entre 30 pacientes con seguimiento clínico, desarrollaron SCA o Esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) 10 (33%). El tiempo del primer evento clínico definido como SCA fue de 1 a 10 años (media de 5.4).

Criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple

Los criterios de McDonald revisados en el 2010, incorporan hallazgos por IRM y datos clínicos para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple. ⁽¹¹⁾

Demostración objetiva de la diseminación de lesiones en tiempo y en espacio, en base a hallazgos clínicos aislados o en combinación con hallazgos clínicos y de IRM . Para pacientes que han presentado un brote, con evidencia clínica objetiva de lesión (SCA), requieren como criterio diseminación en espacio y en tiempo ⁽¹¹⁾. Diseminación en espacio: La demostración por IRM de una o más lesiones en T2 en al menos dos de las cuatro regiones típicas de EM (periventricular,

yuxtacortical, infratentorial o medula espinal) o por el desarrollo de brotes en diferentes sitios del SNC.

Diseminación en tiempo: se demuestra por la presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan con gadolinio o sin realce en cualquier momento, o con una nueva lesión en T2 y/o con lesiones con realcen en RMN seriadas, independientemente del tiempo de la RMN basal. ⁽¹¹⁾

En pacientes con progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM, se toman en cuenta los siguientes criterios:

- Progresión de la enfermedad en un año (retrospectiva o prospectivamente) , con mas dos de los siguientes criterios:
 1. Evidencia de Diseminación en espacio en encéfalo en secuencia T2 de IRM
 2. Evidencia de Diseminación en espacio en medula espinal en secuencia T2 de IRM
 3. Presencia de bandas oligoclonales positivas en LCR y/o elevación del índice de IgG.

Daño y pérdida axonal en Esclerosis múltiple

En la EM existe de forma secundaria lesión y pérdida axonal, la cual está estrechamente asociada con la fase inflamatoria aguda. La extensión de la lesión axonal se correlaciona con el grado de inflamación, lo cual depende de la duración de la fase activa de la enfermedad, demostrando así que el daño axonal es una pieza esencial como contribuyente en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en el desarrollo de la discapacidad en el tiempo. ⁽¹⁾

Estudios de patología y de IRM, en especial aquellos que usan técnicas para explorar lesión estructural nerviosa, han demostrado que el daño axonal irreversible se puede detectar en el primer ataque de EM, esto debido probablemente a la inflamación que induce transección axonal en lesiones aguda. ⁽¹²⁾

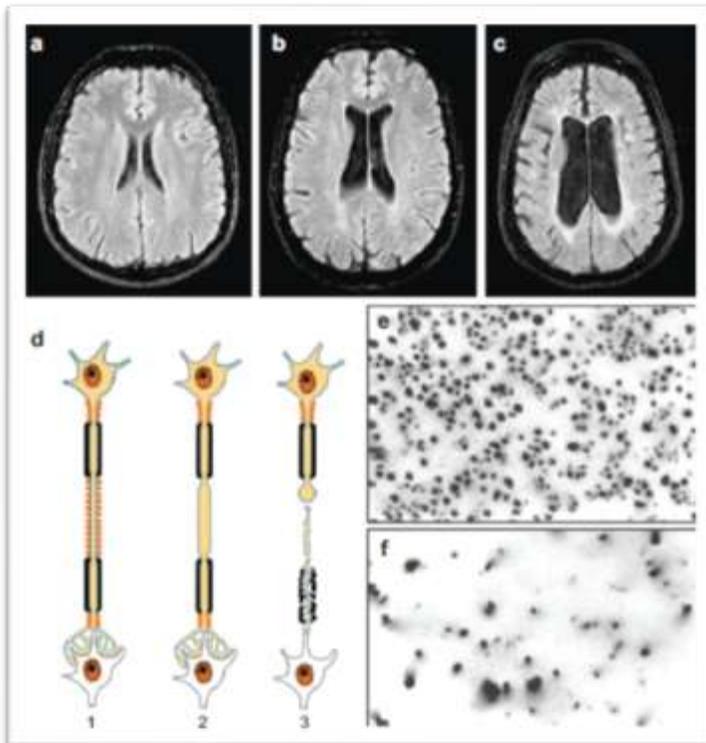
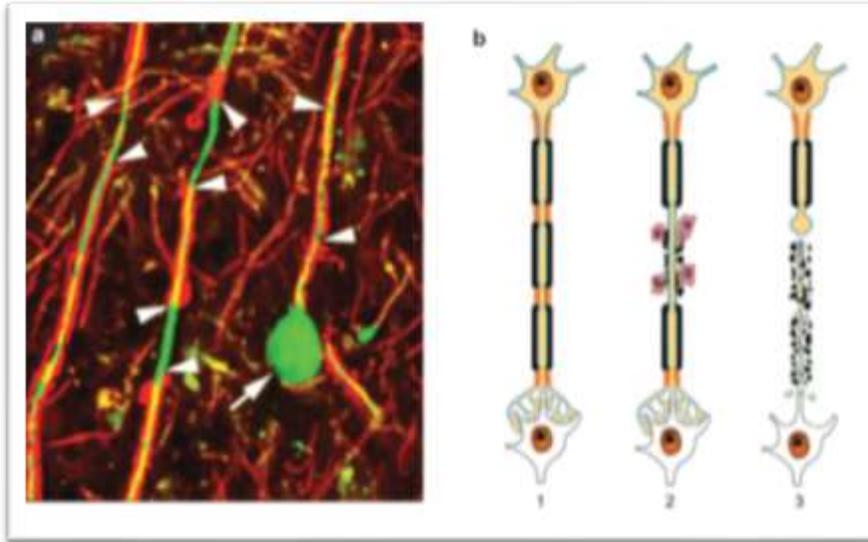


Fig 1 y 2. Trapp B, Nave K. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder?. Ann Rev. Neurosci. 2008; 31:247-69

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Algunos investigadores sugieren terapia temprana con modificadores de la enfermedad para prevenir o retrasar el inicio o la progresión de daño neuronal irreversible. Existen seis modificadores de la enfermedad aprobados para la forma Remitente-Recurrente de EM, de los cuales el Interferon Beta 1-a e Interferon Beta-1b subcutáneo han sido aprobados para reducir y retrasar el tiempo de un segundo evento de desmielinización en pacientes con Síndrome clínicamente asilado. El acetato de glatiramer (Copaxone), esta aprobado para la reducción en la frecuencia de recurrencias en pacientes con EM R-R. La administración subcutánea de acetato de glatiramer disminuye las recaídas, la actividad en IRM y la progresión de la enfermedad. En las bases del mecanismo de acción, el acetato de glatiramer ha probado eficacia y seguridad, por lo que se visualiza como un candidato prometedor para el tratamiento en pacientes con Síndrome clínicamente asilado. ⁽¹²⁾

Existen estudios que han demostrado que la conversión de SCA a Esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) se puede retrasar con el uso de Interferon B-1b y B-1a o acetato de Glatiramer .

Datos por IRM que soportan tal hecho son: Reducción en el número de nuevas lesiones en T2, reducción en número de nuevas lesiones que realzan con Gadolinio, lo cual representa actividad inflamatoria. En contraste, los efectos neurodegenerativos de la EM se reflejan por la atrofia global cerebral (perdida del volumen en sustancia gris y sustancia blanca) y la persistencia en T1 de lesiones hipointensas u hoyos negros (PBHs por sus siglas en ingles “ black holes”). Los hoyos negros se correlacionan mejor con la discapacidad clínica que el realce con gadolinio o las lesiones en T2. Siendo el realce un punto diana importante para el tratamiento. ⁽¹²⁾

Dentro de los ensayos clínicos ha mencionar, destaca (BENEFIT) “Pos-Hoc analysis of the BEtaseron/BEtaferon in Newly Emerging MS for Initial treatment”. Se trata de un ensayo clínico doble ciego, placebo, controlado, aleatorizado, con grupo paralelo y multicéntrico en fase III, en el periodo de Febrero 2002 a Junio 2003, que incluyó a pacientes de 18 países Europeos, Israel y

Canadá, siendo aleatorizados en 98 centros. Fue diseñado para estudiar la eficacia, seguridad y tolerabilidad con la administración de Interferon Beta-1b en pacientes con un primer evento clínico sugestivo de EM. Se estudió el efecto al tratamiento con el índice de conversión a EMCD como se define en los criterios de Poser, se analizaron los efectos terapéuticos en el índice de conversión al diagnóstico de EM como se define por los criterios diagnósticos establecidos en el panel internacional (Criterios de McDonald). Los resultados a los dos años fueron los siguientes: 45% de los pacientes que recibieron placebo se convirtieron a EMCD y 85% cumplían los criterios de McDonald. El tratamiento con interferón Beta-1b retrasó el tiempo de diagnóstico de EMCD ($p < 0.0001$) y EM por criterios de McDonald ($p < 0.00001$).⁽¹²⁾ Dos estudios multicéntricos (CHAMPS y ETOMS) han demostrado efectos benéficos con la administración única diaria de Interferon Beta-1a en el índice de conversión de EMCD en pacientes con SCA. Un estudio aislado sugirió un efecto similar con la administración repetitiva de infusiones de IgIV.⁽¹³⁾ REFLEX evaluó a 517 pacientes con SCA y por lo menos con dos lesiones silentes en T2 RMN. A los dos años, la probabilidad diagnosticada de Esclerosis múltiple por los criterios de McDonald fue significativamente menor con el grupo que recibió Interferon beta 1-a sc a dosis de 44mcg cada tercer día a la semana o una vez a la semana (63 a 76%, versus 86% para placebo).⁽¹⁴⁾

El estudio (PRECISE) “Early glatiramer acetate treatment in delaying conversion to clinically definite multiple sclerosis in subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome” , es un estudio diseñado para evaluar el efecto del acetato de glatiramer comparado con placebo en pacientes con SCA. En este ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, realizado del periodo de Enero 2004 a Enero 2006, en 80 sitios de 16 países, 481 pacientes presentaron Síndrome clínicamente aislado con una manifestación unifocal y una o más lesiones hiperintensas en T2 por IRM cerebral, las cuales median 6 mm o más, los cuales fueron asignados de forma aleatoria para recibir de forma subcutánea acetato de glatiramer 20 mg por día (n 243) o placebo (n 238) por un periodo de 36 meses, al menos que se convirtieran en una Esclerosis múltiple clínicamente definida. Los resultados más relevantes fueron los siguientes: El acetato de glatiramer redujo el riesgo de desarrollar EMCD

en un 45% en comparación con grupo placebo (azar radio 0.55 95% CI 40-0.77; $p=0.0005$). El tiempo por 25% en pacientes con conversión a enfermedad clínicamente definida se prolongó a 115%, de 336 días para el grupo placebo a 722 para el grupo con acetato de glatiramer.⁽¹³⁾

	<i>Estudios realizados</i>	<i>Resumen de la evidencia</i>	<i>Recomendaciones</i>
Interferon Beta	<p>Clerico 2008 y Melo 2008, analizan eficacia y la seguridad del IFN beta en pacientes con un SCA para prevenir la conversión a EMCD ⁽¹⁷⁾.</p> <p>La RS de Clerico incluyó 3 ECA con IFN beta-1a y 1b comparado con placebo en 1.160 pacientes con un único episodio desmielinizante y con una RM positiva (estudio BENEFIT [Kappos 2006], estudio CHAMPS [Jacobs 2000], estudio ETOMS [Comi 2001]).</p> <p>Los 3 estudios utilizaron distintas dosis y tipos de IFN beta: IFN beta- 1a 30 mcg intramuscular (im) semanalmente (estudio CHAMPS), IFN beta-1a 22 mcg subcutánea (sc) semanalmente (estudio ETOMS) e IFN beta-1b 250 mcg sc a días alternos (estudio BENEFIT).</p>	<p>En pacientes con un único episodio desmielinizante y una RM compatible con EM, el IFN beta en comparación con placebo ha mostrado una proporción significativamente menor de pacientes que desarrollaron una EMCD, un tiempo hasta la conversión significativamente más largo y una probabilidad de conversión a EMCD menor. Observando un número significativamente menor de nuevas lesiones o lesiones que aumentaban de volumen en T2, así como de lesiones que realizaban con gadolinio ^(17,18).</p>	<p>En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la RM, se recomienda el tratamiento con interferón beta (1a o 1b) para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM. (Fuerte)</p>
Acetato de Glatiramer	<p>El estudio multicéntrico PreCISe evaluó la eficacia del AG en 481 pacientes con SCA.</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados a recibir AG 20 mg/día sc o placebo durante un seguimiento de 36 meses o hasta desarrollar EMCD.</p> <p>A los 2 años se realizó un análisis intermedio cuyos resultados favorables llevaron a interrumpir el placebo e iniciar una fase abierta con AG.</p> <p>Los resultados de eficacia que se presentan corresponden a los 2 años de tratamiento. ⁽¹³⁾</p>	<p>En pacientes con un SCA, el AG disminuyó el riesgo de conversión a EMCD, así como el número y cambio de volumen de nuevas lesiones en T2 y el número de lesiones que realizaban con gadolinio en la RM</p>	<p>En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética, se recomienda el tratamiento con acetato de glatirámero para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM. (fuerte)</p>

Referencia: Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS GPC 01/2012. Generalitat de Catalunya Departament de salut.

MATERIAL Y METODOS

Descripción general del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo en pacientes con Síndrome Clínicamente Aislado que acudieron a la consulta u hospitalización de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza “ Dr. Antonio Fraga Mouret” en el lapso que comprende de 1 enero 2002 al 31 Diciembre 2013, seleccionando a los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se registraron sus datos en el instrumento de recolección, describiendo cual fue la evolución de los pacientes que recibieron tratamiento de forma inicial (menor a 6 meses del SCA)y de aquellos que recibieron terapia de forma tardía (posterior a 6 meses del SCA) con terapia inmunomoduladora, a través de las variables a estudiar: La presencia objetiva de nuevos brotes en el seguimiento del estudio, la escala funcional de discapacidad Kurtzke al momento del diagnóstico de SCA, momento del segundo brote en caso de presentarlo y última revisión, el incremento en la carga lesional y la presencia de diseminación en espacio y tiempo por IRM (requerido para el diagnóstico a la conversión a EM) en las IRM de cráneo de seguimiento en comparación con las IRM basales. Con el objetivo principal de observar y describir la existencia y la asociación entre la administración de forma temprana de tratamiento modificador de la enfermedad, con el retraso a la conversión a Esclerosis múltiple.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando frecuencias simples y porcentajes y medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar). Se obtuvo la frecuencia de conversión a esclerosis múltiple en el seguimiento de los pacientes, agrupándose en aquellos con conversión, con conversión probable y sin conversión.

Para evaluar las diferencias en la distribución de las variables entre los tres grupos de conversión, se utilizaron las pruebas X² o exacta de Fisher o bien, ANOVA de una vía.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo utilizando el programa Stata versión 12.

RESULTADOS

Características generales de los sujetos

Se incluyeron 104 sujetos con SCA, atendidos en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional “La Raza”. El promedio de edad fue de 29.1 ± 9.5 , 35.6% fueron hombres y 64.4% mujeres. El 26% refirió consumo de tabaco. En el 13.5% de los sujetos, el SCA involucró más de un sistema. La neuritis óptica fue el tipo más frecuente de presentación clínica (35.6%), seguido del síndrome medular (18.3%) y tallo cerebral (14.4%). Con respecto a los hallazgos imagenológicos al inicio de la valoración, el 95.2% presentó desmelinización basal, el 89.4% diseminación del espacio y el 51% tuvo >10 lesiones [Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los sujetos con sín	
Características generales	n=104
Sexo masculino	37 (35.6)
Femenino	67 (64.4)
Edad. Años	29.1 \pm 9.5
Consumo de tabaco	27 (26)
Número de sistemas involucrados	
Uno	90 (86.5)
Más de uno	14 (13.5)
Tipo de SCA	
Neuritis óptica	37 (35.6)
Síndrome medular	19 (18.3)
Tallo cerebral	15 (14.4)
Multifocal	14 (13.5)
Otros Síntomas sensitivos o motores supratentoriales	19 (18.3)
Hallazgos imagenológicos iniciales	
Desmelinización basal	
Si	101 (97.1)
No	3 (2.9)
Número de lesiones	
Cero	6 (5.8)
De 1 a 4	16 (15.4)
De 5 a 10	29 (27.9)
Más de 10	53 (51)
Diseminación en espacio	

Si	93 (89.4)
No	11 (10.6)
Los datos se presentan como número (%) ó promedio ± desviación estándar.	

Seguimiento de los sujetos con SCA.

El 59.6% de los sujetos presentaron un segundo brote, 72.1% presentaron diseminación en espacio en IRM de control. Con respecto a la carga lesional, únicamente el 3.8% presentaron regresión, en tanto el 54.8% tuvieron progresión y 41.3% no presentaron cambio [Tabla 2].

Tabla 2. Evolución de los sujetos con síndrome clínicamente aislado.	
Evolución de los sujetos	n=104
Evolución clínica	
Presencia de segundo brote	
Si	61 (58.7)
No	43 (41.3)
Tiempo de segundo brote	
Sin aparición	42 (40.4)
<12 meses	26 (25)
De 12 a 23 meses	15 (14.4)
De 24 a 36 meses	17 (16.3)
Mayor a 36 meses	4 (3.8)
Evolución imagenológica	
Diseminación en tiempo o espacio en IRM de control	
Si	75 (72.1)
No	29 (27.9)
Carga lesional	
Regresión	4 (3.8)
Sin progresión	43 (41.3)
Con progresión	57 (54.8)
Los datos se presentan como número (%)	

Escala de discapacidad de Kurtzke.

Se observó que 61.5% de los pacientes redujeron su escala de discapacidad EDSS a 0 en la última revisión. [Tabla 3].

Tabla 3. Escala de discapacidad de Kurtzke en los sujetos con síndrome clínicamente aislado.			
Puntuación	Inicial (n=104)	2o brote (n=61)	Última revisión (n=104)
0	5 (4.8)	8 (13.1)	64 (61.5)
0.5 a 1	3 (2.9)	5 (8.2)	13 (12.5)
1.5 a 2	27 (26)	16 (26.2)	18 (17.3)
2.5 a 3	53 (51)	22 (36.1)	7 (6.7)
3.5 a 4	10 (9.6)	2 (3.3)	1 (1)
5.5 a 6	6 (5.8)	8 (13.1)	1 (1)
Los datos se presentan como número (%)			

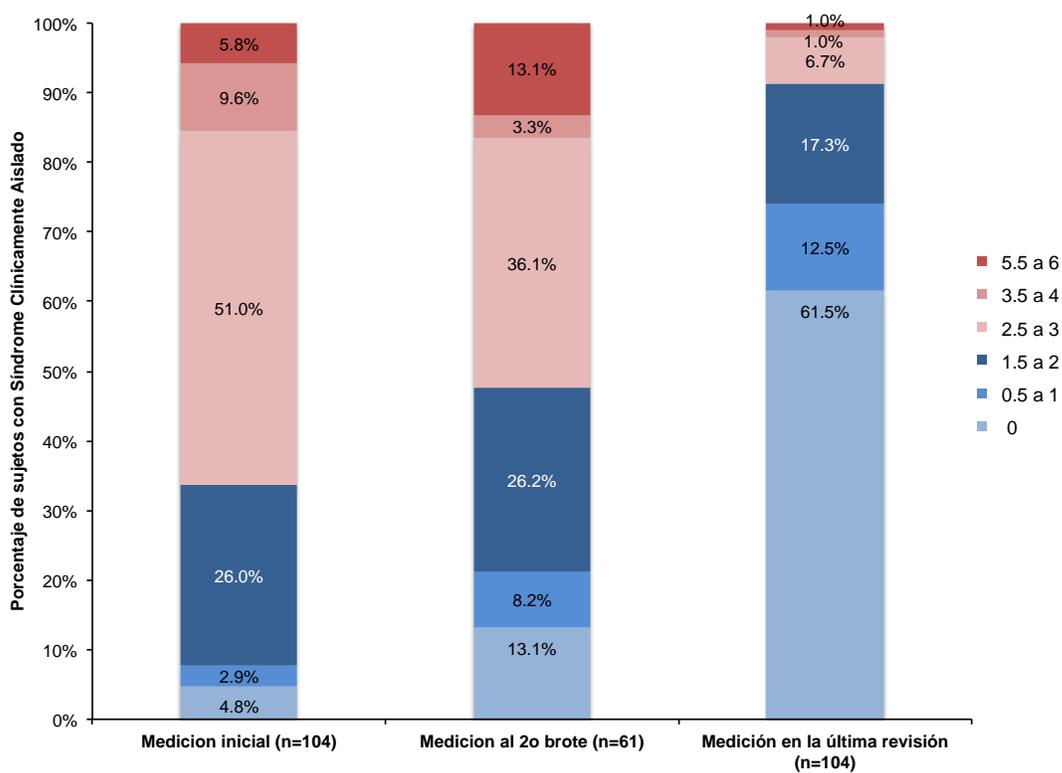


Figura 1. Escala de discapacidad de Kurtzke de acuerdo al momento de la medición, en los sujetos con síndrome clínicamente aislado.

Tratamiento en los sujetos con SCA

El 58.7% de los sujetos recibió un tratamiento temprano y el 41.3% tardío. El medicamento más utilizado fue el Acetato de glatiramer (40.4%), seguido de Interferon B1a 6 millones (38.5%), Interferon B1a 12 millones (12.5%) y Interferon B1b 8 millones (7.7%) [Tabla 4].

Tabla 4. Características del tratamiento de los sujetos con síndrome clínicamente aislado.	
Características del tratamiento	n=104
Inicio de tratamiento	
Temprano	61 (58.7)
Tardío	43 (41.3)
Medicamento utilizado	
Acetato de glatiramer	42 (40.4)
IFN b1b 12 millones	8 (7.7)
IFN b1a 8 millones	13 (12.5)
IFN b1b 6 millones	40 (38.5)
Los datos se presentan como número (%)	



Figura 2. Frecuencia del tipo de inicio de tratamiento en sujetos con síndrome clínicamente aislado.

Frecuencia de conversión a Esclerosis Múltiple.

Durante el seguimiento, el 57.7% de los sujetos con SCA desarrollaron Esclerosis Múltiple, el 26% tuvo Esclerosis múltiple probable y el 16.3% no desarrollaron esclerosis múltiple [Tabla 5].

Tabla 5. Conversión a esclerosis múltiple en los sujetos con síndrome clínicamente aislado.	
Conversión a Esclerosis Múltiple	
Si	60 (57.7)
Probable	27 (26)
No	17 (16.3)
Los datos se presentan como número (%)	

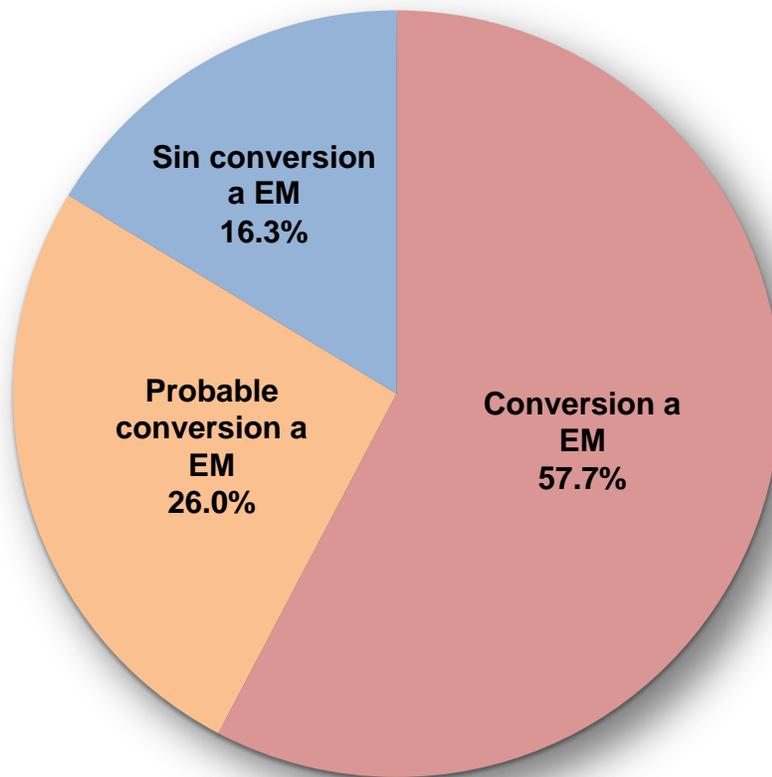


Figura 3. Frecuencia de conversión a esclerosis múltiple en los sujetos con síndrome clínicamente aislado.

La frecuencia de conversión a EM, de acuerdo al tipo de Síndrome clínicamente aislado osciló entre 54.1% y 60% en la neuritis óptica y síndrome de tallo o cerebelo respectivamente [Tabla 6, Figura 4].

Tabla 6. Frecuencia de conversión a esclerosis múltiple en los sujetos con síndrome clínicamente aislado de acuerdo al tipo de SCA				
Tipo de SCA	n	Conversión	Sin conversión	Probable conversión
Neuritis óptica	37	20 (54.1)	11 (29.7)	6 (16.2)
Síndrome medular	19	12 (63.2)	6 (31.6)	1 (5.3)
Tallo o Cerebelo	15	9 (60.0)	1 (6.7)	5 (33.3)
Otros	19	11 (57.9)	5 (26.3)	3 (15.8)
Multifocal	14	8 (57.1)	4 (28.6)	2 (14.3)
Los datos se presentan como número (%)				

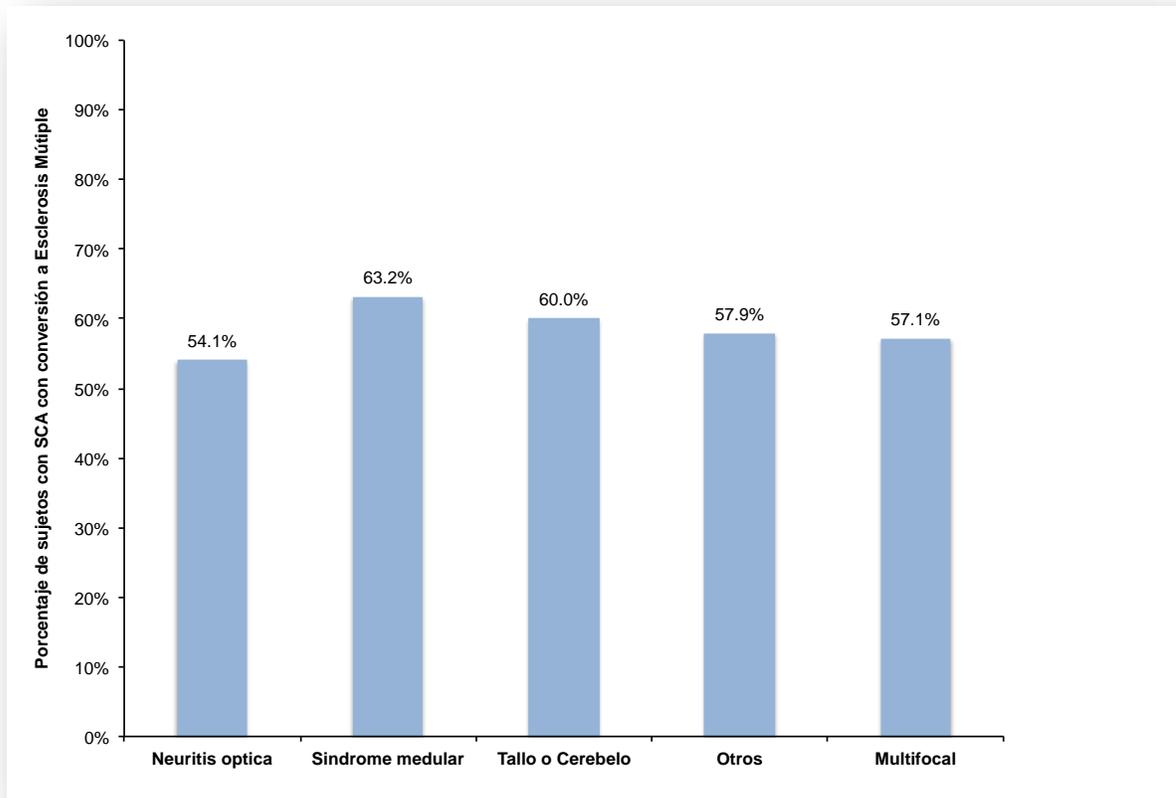


Figura 4. Frecuencia de conversión a esclerosis múltiple de acuerdo al tipo de síndrome clínicamente aislado.

Características generales y de evolución en los sujetos con síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple.

Se encontraron diferencias en el número de lesiones, la diseminación en espacio, el tiempo de aparición del segundo brote, la diseminación en tiempo o espacio en la IRM de control y la carga lesional entre los grupos de sujetos con conversión, sin conversión y con probable conversión a esclerosis múltiple.

En los hallazgos de la imagenología basal, los sujetos con conversión a EM presentaron una mayor proporción de 10 o más lesiones y una mayor proporción de diseminación en espacio, en

comparación con los sujetos con probable conversión y sin conversión (66.7% vs 14.8% y 17.6% para 10 o más lesiones y 95% vs. 14.8% y 82.4% para diseminación en espacio) [Tabla 7].

Tabla 7. Características generales y de evolución en los sujetos con síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple				
Características	Conversión (n=60)	Sin conversión (n=27)	Probable conversión (n=9)	p
Sexo masculino	23 (38.3)	9 (33.3)	5 (29.4)	0.763
Edad	28.3 ± 9.1	29.4 ± 9.8	31.5 ± 10.9	0.622
Consumo de tabaco	18 (30)	6 (22.2)	3 (17.6)	0.518
Síndrome clínicamente aislado				
Más de un sistema involucrado	8 (13.3)	4 (14.8)	2 (11.8)	1.000
Tipo de SCA				
Neuritis óptica	20 (33.3)	11 (40.7)	6 (35.3)	
Síndrome medular	12 (20)	6 (22.2)	1 (5.9)	
Tallo cerebral	9 (15)	1 (3.7)	5 (29.4)	
Multifocal	8 (13.3)	4 (14.8)	2 (11.8)	
Otros	11 (18.3)	5 (18.5)	3 (17.6)	0.548
Hallazgos imagenológicos iniciales				
Desmelinización basal	58 (96.7)	26 (96.3)	17 (100)	0.220
Número de lesiones				
Cero	4 (6.7)	2 (7.4)	0 (0)	
De 1 a 4	6 (10)	7 (25.9)	3 (17.6)	
De 5 a 10	10 (16.7)	14 (51.9)	5 (29.4)	
Más de 10	40 (66.7)	4 (14.8)	9 (52.9)	<0.001*
Diseminación en espacio	2 (3.3)	6 (22.2)	3 (17.6)	0.011*
Evolución clínica				
Presencia de segundo brote	56 (93.3)	1 (3.7)	4 (23.5)	<0.001*
Tiempo de segundo brote				
Sin aparición	3 (5)	26 (96.3)	13 (76.5)	
<12 meses	25 (41.7)	0 (0)	1 (5.9)	
De 12 a 23 meses	13 (21.7)	1 (3.7)	1 (5.9)	
De 24 a 36 meses	15 (25)	0 (0)	2 (11.8)	
Mayor a 36 meses	4 (6.7)	0 (0)	0 (0)	<0.001*
Evolución imagenológica				
Diseminación en tiempo o espacio en IRM de control	57 (95)	4 (14.8)	14 (82.4)	<0.001*
Carga lesional				

Regresión	0 (0)	4 (14.8)	0 (0)	
Sin progresión	26 (43.3)	7 (25.9)	10 (58.8)	
Con progresión	34 (56.7)	16 (59.3)	7 (41.2)	0.011*
Los datos se presentan como número (%) ó promedio ± desviación estándar. Valor de p entre los grupos con conversión, sin conversión y con conversión probable, mediante prueba X2 o exacta de Fisher o ANOVA de una vía. *p<0.05				

Escala de discapacidad de Kurtzke en los sujetos con síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple.

No se observaron diferencias en los puntajes de la Escala de discapacidad de Kurtzke entre los grupos de comparación en ninguno de los tres momentos de la evaluación. En el caso de la segunda medición, solamente se consideraron a los 61 sujetos que presentaron segundo brote (n=61) [Tabla 8, Figura 5].

Tabla 8. Escala de discapacidad de Kurtzke en los sujetos con síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple.				
Puntaje	Conversión n (n=60)	Sin conversión n (n=27)	Probable conversión (n=9)	p
Inicial				
0	4 (6.7)	1 (3.7)	0 (0)	
0.5 a 1	1 (1.7)	2 (7.4)	0 (0)	
1.5 a 2	13 (21.7)	9 (33.3)	5 (29.4)	
2.5 a 3	33 (55)	12 (44.4)	8 (47.1)	
3.5 a 4	6 (10)	3 (11.1)	1 (5.9)	
5.5 a 6	3 (5)	0 (0)	3 (17.6)	0.426
2o brote¥				
0	6 (10.7)	1 (100)	1 (25)	
0.5 a 1	5 (8.9)	0 (0)	0 (0)	
1.5 a 2	15 (26.8)	0 (0)	1 (25)	
2.5 a 3	20 (35.7)	0 (0)	2 (50)	
3.5 a 4	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	
5.5 a 6	8 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0.664
Última revisión				
0	30 (50)	24 (88.9)	10 (58.8)	
0.5 a 1	10 (16.7)	1 (3.7)	2 (11.8)	

1.5 a 2	14 (23.3)	1 (3.7)	3 (17.6)	
2.5 a 3	4 (6.7)	1 (3.7)	2 (11.8)	
3.5 a 4	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	
5.5 a 6	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0.083
Los datos se presentan como número (%). Valor de p entre los grupos con conversión, sin conversión y con conversión probable, mediante prueba X2 o exacta de Fisher. ¥ Únicamente se tomaron en cuenta a los 61 sujetos que presentaron segundo brote.				

Tratamiento del síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple.

Se encontraron diferencias entre el inicio del tratamiento y la conversión a esclerosis múltiple. La proporción de inicio tardío fue mayor en el grupo de sujetos que convirtieron a EM que aquéllos sin conversión y con probable conversión (56.7%, 22% y 17.6%, $p=0.001$) [Tabla 9, Figura 6].

Tabla 9. Tratamiento del síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple.				
Característica del tratamiento	Conversión (n=60)	Sin conversión (n=27)	Probable conversión (n=9)	P
Inicio de tratamiento				
Temprano	26 (43.3)	11 (40.7)	14 (82.4)	
Tardío	34 (56.7)	6 (22.2)	3 (17.6)	0.001*
Medicamento utilizado				
Acetato de glatiramer	19 (31.7)	17 (63)	6 (35.3)	
IFN b1b 8 millones	7 (11.7)	0 (0)	1 (5.9)	
IFN b1a 12 millones	10 (16.7)	2 (7.4)	1 (5.9)	
IFN b1b 6 millones	24 (40)	8 (29.6)	8 (47.1)	0.060
Los datos se presentan como número (%). Valor de p entre los grupos con conversión, sin conversión y con conversión probable, mediante prueba X2 o exacta de Fisher. *$p<0.05$				

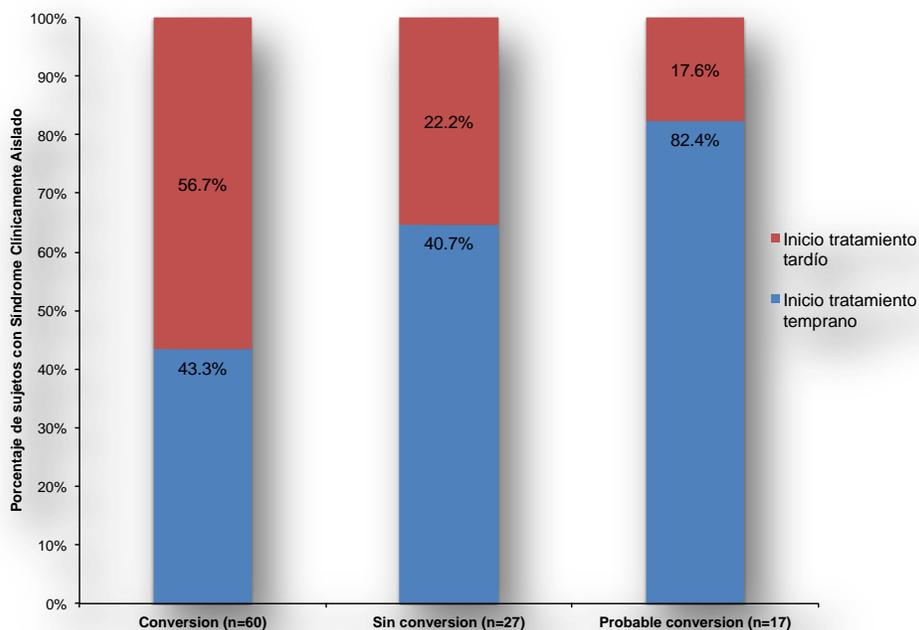


Figura 6. Frecuencia del tipo de inicio de tratamiento (temprano o tardío) en sujetos con síndrome clínicamente aislado, de acuerdo a la conversión a esclerosis múltiple.

Al analizar el tiempo del segundo brote en los 60 sujetos con conversión a EM, se observó que aquéllos con inicio de tratamiento tardío tuvieron una mayor proporción de aparición de segundo brote en el primer año en comparación con aquéllos con inicio de tratamiento temprano (21.7% vs 44.4%, sin resultar estadísticamente significativo) [Tabla 10, Figura 7].

Tabla 10. Tiempo de segundo brote de acuerdo al tipo de inicio de tratamiento, en sujetos con síndrome clínicamente aislado con conversión a esclerosis múltiple

Tiempo de segundo brote	Inicio de tratamiento temprano (n=26)	Inicio de tratamiento tardío (n=34)
Sin aparición	2 (3.3)	1 (3.7)
Menor a 12 meses	13 (21.7)	12 (44.4)
De 12 a 24 meses	6 (10)	7 (25.9)
De 24 a 36 meses	4 (6.7)	11 (40.7)
Mayor a 36 meses	1 (1.7)	3 (11.1)
Los datos se presentan como número (%)		

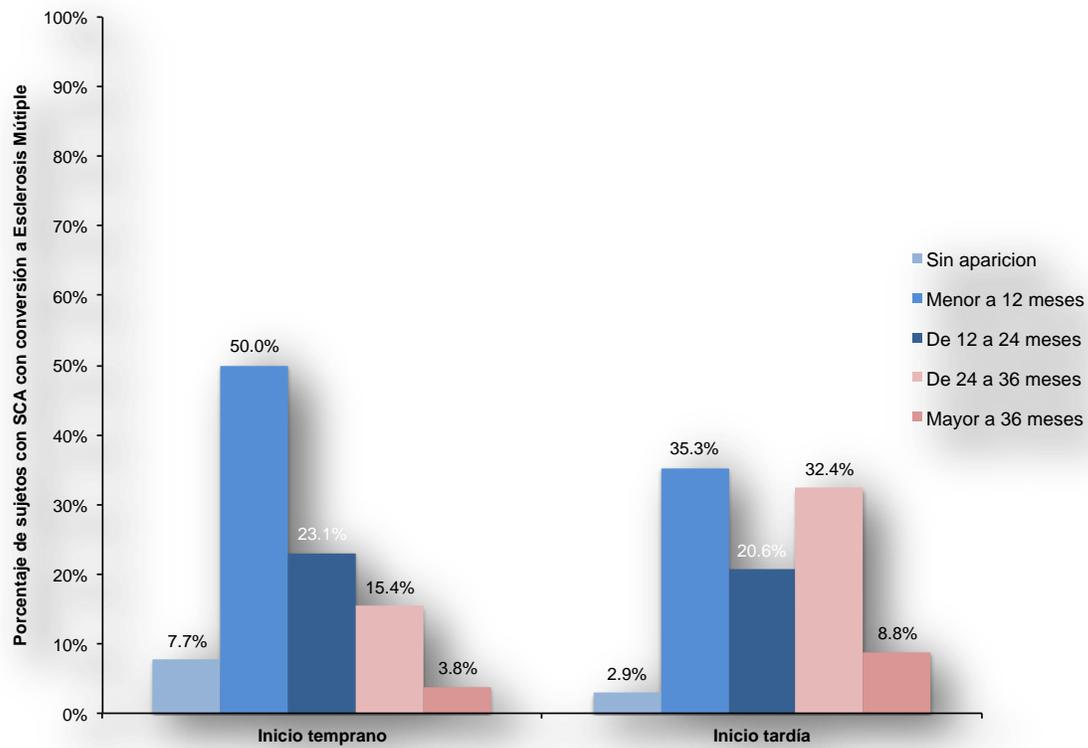


Figura 7. Tiempo de segundo brote de acuerdo al tipo de inicio de tratamiento, en sujetos con síndrome clínicamente aislado con conversión a esclerosis múltiple

DISCUSION

En la Esclerosis múltiple existe afección desmielinizante aguda durante los brotes, con ulterior pérdida y daño axonal que condiciona afección irreversible y consecuente progresión de la enfermedad generando así deterioro en la funcionalidad y decremento en la calidad de vida.

Los ensayos clínicos internacionales sustentan la hipótesis de que al identificar oportunamente un Síndrome clínicamente aislado con lesiones sugestivas de desmielinización e iniciar tratamiento inmunomodulador durante el seguimiento, se genera un retraso en la conversión a Esclerosis múltiple, condicionando disminución en la discapacidad y mejorando así la calidad de vida.

Las terapias con fármacos modificadores de la enfermedad aprobados para pacientes con Esclerosis múltiple, han demostrado disminuir el índice de recurrencias, la actividad por IRM y el intervalo de brotes. En base al mecanismo de acción, existen pruebas que demuestran la eficacia y perfil de seguridad en pacientes con SCA.

De lo anterior que la importancia de detectar un Síndrome clínicamente aislado radica en identificar a aquellos pacientes que son candidatos a iniciar terapia oportuna con fármacos modificadores de la enfermedad, para así retrasar el tiempo de progresión a Esclerosis múltiple y de esta forma mejorar la calidad de vida y evitar la discapacidad a un periodo de tiempo más prolongado⁽¹⁵⁾.

El Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “ La Raza “ representa uno de los centros de referencia de pacientes neurológicos más grande e importantes del país, contando con una clínica de enfermedades desmielinizantes que incluye en su casuística aproximadamente 1000 pacientes con Esclerosis múltiple. Al realizar la revisión bibliográfica, no se encontraron estudios en la literatura mexicana, que describan la asociación entre el inicio temprano de la terapia inmunomoduladora con el retraso en la conversión a EM en pacientes que debutaron con un SCA.

De los antecedentes científicos ya mencionados, surgió la siguiente pregunta: En pacientes identificados con un Síndrome clínicamente aislado del HE CMN La Raza del servicio de Neurología, ¿El inicio temprano de la terapia inmunomoduladora retrasa la conversión a Esclerosis múltiple clínicamente definida?

Dentro de los objetivos secundarios, y conociendo los factores de riesgo y las características epidemiológicas de los pacientes con Esclerosis múltiple a nivel mundial, por tratarse de un estudio descriptivo, de interés conocer si las características generales de la población a estudiar, como son el sexo, la edad, la presencia o no de tabaquismo, el tipo de SCA representan factores de riesgo para la conversión a EM y si existen diferencias con lo ya escrito en la literatura internacional.

Observando que las características demográficas de los sujetos fueron similares a lo ya reportado internacionalmente, con un promedio de edad de inicio de 29.1 ± 9.5 , 35.6% hombres y 64.4% mujeres, lo que nos demuestra la predisposición de la enfermedad por el sexo femenino. Un 26% de los pacientes refirió consumo de tabaco, reflejando la asociación que existe entre dicho factor de riesgo y la EM. La neuritis óptica fue el tipo más frecuente de presentación clínica (35.6%), seguido del síndrome medular (18.3%) y tallo cerebral (14.4%).

Durante el seguimiento, se estudiaron a 104 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, del total, el 57.7% de los sujetos con SCA desarrollaron Esclerosis Múltiple, el 26% tuvo Esclerosis múltiple probable y el 16.3% no desarrollaron esclerosis múltiple. La frecuencia de conversión a EM, de acuerdo al tipo de Síndrome clínicamente aislado osciló entre 54.1% y 60% en la neuritis óptica y síndrome de tallo o cerebelo respectivamente. Se encontraron diferencias entre el inicio del tratamiento y la conversión a esclerosis múltiple. Los pacientes que recibieron tratamiento de inicio tardío, presentaron mayor porcentaje de conversión en relación con aquellos del grupo de no conversión y probable conversión (56.7%, 22% y 17.6%, $p=0.001$).

CONCLUSIONES

En base a la hipótesis, el planteamiento del problema y los resultados, podemos concluir a través de este estudio descriptivo y observacional, que los pacientes que debutaron con un SCA en el periodo de Enero del 2002 a Diciembre 2013 del HE CMN La Raza, la proporción de pacientes que convirtieron a Esclerosis múltiple fue mayor y represento significancia estadística para el grupo que recibió tratamiento de forma tardía (establecido como aquella terapia inmunomoduladora administrada posterior a los seis meses de haber presentado el SCA), en relación con la proporción de pacientes que convirtieron a EM en el grupo que inició tratamiento de forma temprana.

Se observó dentro de las variables a estudiar, que los hallazgos en los estudios de IRM representaron significancia para la conversión a EM, pues los sujetos con conversión a EM presentaron una mayor proporción de 10 o más lesiones y una mayor proporción de diseminación en espacio, en comparación con los sujetos con probable conversión y sin conversión, lo que nos demuestra que la carga lesional al inicio y seguimiento por estudios de IRM que reflejan DIS y DIT tienen el mismo peso que la evolución clínica en el SCA a la conversión a EM.

Permitiendo a través de este estudio conocer más del SCA en nuestra población y realizar ensayos clínicos, donde el objetivo principal sea encaminado a la prevención y modificación del curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Kappos L, Polman C, Freedman M.S, Edan G, Hartung H.P et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *NEUROLOGY* 2006;67:1243-1249.
2. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11:157.
3. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72:800.
4. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (Pt 11):2059.
5. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 77:1896.
6. Guevara C, Alvarez J, Novalz S, Gabaldo L, Manzano B et al. Clinically Isolated Syndromes Suggestive of Multiple Sclerosis: An Optical Coherence Tomography Study. *PLoS ONE* 2012;3: e33397.
7. Dalton C, Brex P, Miszkiel K, Hickman S, MacManus D, Plant G et al. Application of the New McDonald Criteria to Patients with Clinically Isolated Syndromes Suggestive of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47–53
8. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158.
9. Tintoré M, Rovira A, Ríó J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67:968.
10. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292.

12. Sandbrink P, Barkhof F, Montalban X, Kappos L, Edan G, Pleimes D. Interferon beta-1b reduces black holes in a randomised trial of clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013;0:1-9.
13. Martinelli V, Rodengher M, Mojola L, Comi G et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–11.
14. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:33.
15. Brex PA, Miszkial KA, O’Riordan JI, Plant GT, Moseley IF, et al. (2001) Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:390–393.
16. Fialova L, Bartos A, Svarcová J, Zimova D, Kotoucova J, Malbohan I. Serum and cerebrospinal fluid light neurofilaments and antibodies against them in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology JNl* 2013: 475742.
17. Barkhof F, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. *Arch Neurol*. 2007;64(9):1292-8.
18. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice GPA, Tintore M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278.
19. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS GPC 01/2012. Generalitat de Catalunya Departament de salut.
20. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología: 2007
21. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and

Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58(2):169-78.

22. Trapp B, Nave K. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder?. *Ann Rev. Neurosci*. 2008; 31:247-69

ANEXOS

Escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS)

0. Normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales).
1. Ninguna discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (grado 1 en cualquier función que no sea la mental).
- 1.5 Ninguna discapacidad, pero signos mínimos en más de un sistema funcional (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la mental).
- 2.0 Discapacidad mínima en un sistema funcional (grado 2 en uno de ellos y 0 o 1 en el resto).
- 3.0 Discapacidad mínima (dos sistemas funcionales puntuando en 2 y 0 o 1 en el resto).
- 3.0 Discapacidad moderada en un sistema funcional (un sistema funcional con puntuación de 3 y 0 o 1 en el resto) o discapacidad leve en 4 sistemas funcionales (grado 2 en 3 o 4 sistemas funcionales y 0 o 1 en el resto) aunque con plena capacidad de deambulación.
- 3.5 Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un sistema funcional (un grado 3) y grado 2 en uno o dos sistemas funcionales, grado 3 en dos sistemas funcionales o grado 2 en 5 sistemas funcionales (0 o 1 en el resto).
- 4.0. Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un periodo máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un sistema funcional (0 o 1 en el resto) o bien una combinación de grados menores que exceden los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
- 4.5 Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente, habitualmente en grado 4 en un sistema funcional (0 o 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.
- 5.0 Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar la actividad diaria habitual. Equivalente a un 5 en un sistema funcional y 0 o 1 en el resto, o una combinación que supere las especificaciones en el punto 4.
- 5.5. Capacidad de andar unos 100 metros, sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a una grado 5 en un solo sistema funcional y 0 o 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4).
- 6.0. Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta, corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los sistemas funcionales).
- 6.5. Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los sistemas funcionales).

7-0. Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 en los sistemas funcionales y muy raramente a un grado 5 de la función piramidal).

7.5. Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla, capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 de los sistemas funcionales).

8.0. Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte de día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones grado 4 en varios sistemas).

8.5. Limitado esencialmente en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).

9.0 Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4 en la mayoría de los sistemas).

9.5. Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4 en casi todos los sistemas).

10. Muerte por EM.