



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
Facultad de Medicina División de estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “ Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “ La Raza”

T E S I S

**TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYETICAS COMO TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE ALTAMENTE
AGRESIVA y SECUNDARIA PROGRESIVA.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA**

P R E S E N T A:

**DRA VERONICA DEL CARMEN VALLADARES
ESCOBAR**



**ASESOR DE TESIS:
DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION**
Ciudad de México, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Verónica del Carmen Valladares Escobar
Médico especialista en formación en Neurología
Centro Médico Nacional La Raza

Número de Registro: R-2016-3501-42

INDICE:

1. Resumen.....	4
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	6
4. Material y método.....	17
5. Resultados	18
6. Discusión.....	25
7. Conclusión	27
8. Bibliografía.....	28
9. Anexos.....	30

RESUMEN:

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva.

Material y métodos:

Estudio de casos y controles, retrospectivo, longitudinal, descriptivo. En pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva sometidos o no a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Obteniendo datos demográficos, número de brotes, variabilidad en escala funcional de discapacidad y carga lesional. Análisis estadístico: análisis descriptivo, Odds Ratio (OR).

Resultados:

Se estudiaron 42 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva, 14 de los cuales corresponden al grupo de casos, el 64.28% se observó disminución de EDSS, 81.25% no mostro incremento de lesiones desmielinizantes y solo el 7.14% presento nuevo brote de la enfermedad, respecto a los 28 pacientes del grupo control solo el 17.85% presento disminución de EDSS, se diagnosticó nuevo brote en el 60% y en el 17.85% se documentaron lesiones activas en resonancia magnética.

Conclusión:

Con base a los resultados obtenidos, podemos concluir que los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva, sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, presentan una disminución en el número de recaídas, así como retraso en la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes y en algunos casos reduce o mantiene el puntaje en la escala de discapacidad, sin requerir posteriormente administración de nueva terapia modificadora de la enfermedad, en comparación a los no trasplantado.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, trasplante de células hematopoyéticas, brotes, imagen por resonancia magnética, escala de discapacidad.

ABSTRACT

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) as a treatment for secondary progressive and aggressive multiple sclerosis patients.

Materials and methods:

Case-control, retrospective. longitudinal and descriptive studies were carried out in secondary progressive and aggressive multiple sclerosis patients with and without AHSCT treatment.

Disease severity was measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS), Demographic data, descriptive and analytical studies, outbreak numbers, and Odds Ratio (OR) were collected.

Results:

Cases were 42 patients with secondary progressive and aggressive multiple sclerosis, 14 of them belonged to a control group. 64.28% reported EDSS score improvement, lesions of demyelination on magnetic resonance imaging were not observed in 81.25% and a new relapses was reported in only 7.14%, about 28 patients in the control group only 17.85 % decreased EDSS , new relapses was diagnosed in 60 % and 17.85 % active lesions were documented in MRI.

Conclusion:

A drawing conclusion from data collected is that AHSCT treatment decreases the relapse time and delay of lesions progression in secondary progressive and aggressive multiple sclerosis patients with a sustained improvement in Expanded Disability Status Scale comparing to the group that was not treated with AHSCT during this case control study.

Key words: multiple sclerosis, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, relapses, magnetic resonance imaging, Expanded Disability Status Scale (EDSS).

INTRODUCCIÓN:

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, crónica, degenerativa del sistema nervioso central, caracterizada por lesiones desmielinizantes y daño axonal.¹

Se considera una de las principales causas de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes.² Alrededor del mundo se calcula que existen aproximadamente un total de 2 a 2.5 millones de personas con esclerosis múltiple. La prevalencia varía de acuerdo a la región geográfica, siendo más frecuente en el norte de Europa y Estados Unidos, con una prevalencia de ≥ 100 a 200 casos por 100 000 habitantes. Asia, África las Islas del Pacífico muestra una baja prevalencia siendo de ≤ 5 casos por cada 100 000 habitantes. La relación mujer hombre es de 1.5:1, difiere a lo que se reporta en el resto del mundo con una relación 2.6:1. ³ La incidencia de esclerosis múltiple en Latinoamérica es de 0.3 a 1.9 casos por 100,000 habitantes por año. La tasa de prevalencia es de 0.75 a 21.5 por 100,000 habitantes. Con baja prevalencia en Ecuador y alta en Argentina y Uruguay. El número estimado de pacientes a nivel Latinoamérica es de aproximadamente 50,000 casos. ⁴

Existen pocos datos acerca de la incidencia de la Esclerosis Múltiple en México, de acuerdo a un estudio realizado en el 2003, se reporta una prevalencia de 13 por cada 100 000 habitantes, siendo variable de acuerdo a la región del país que se evaluó. Se estudiaron 337 pacientes, 99.1% de raza mestiza, con una edad promedio de 37 ± 9 años, 69,7% mujeres y 30,3% hombres. El 95% tuvo acceso al sistema de seguridad social. Un 96% correspondió a nacidos en México de padres mexicanos. No se encontró ningún caso en indígenas. El perfil clínico de la enfermedad no difiere del publicado en otros países; se conserva un patrón latitudinal norte. ⁵

Dentro de los factores asociados al desarrollo de la Esclerosis múltiple, se han identificado: Agentes infecciosos principalmente el virus de Epstein-Barr, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTVL-1, LM-7, virus del herpes 6, sin embargo su papel aún no está bien definido. El género femenino, vivir en latitudes altas que conlleva a poca exposición a luz solar y esto a su vez

se asocia a una deficiencia de vitamina D, tabaquismo intenso, historia familiar/genética, vivir en latitudes altas y nacer en mayo. ³

Patogénesis de la Esclerosis Múltiple:

La respuesta inmunológica adaptativa juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, el primer evento en el desarrollo de la enfermedad consiste en la transmigración hacia el SNC de leucocitos (incluyendo linfocitos T, monocitos, células B, macrófagos y microglía), es crucial para este paso la interacción de integrinas expresadas en la superficie de los leucocitos con las moléculas de adhesión (MAC), expresadas en las células endoteliales. Los linfocitos activados se adhieren al endotelio, liberando metaloproteinasas que afectan la membrana basal, logrando la introducción de células inflamatorias al sistema nervioso central. Una vez en el CNS se secretan citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral e IFN G, se activan mayor número de células B, complemento, radicales libres de oxígeno. La activación de las células de la microglia en respuesta a la lesión, inflamación y degeneración axonal, puede potenciar el proceso inflamatorio mediante la liberación de mieloperoxidasa, lo que genera daño de mielina, axones y oligodendrocitos.⁶

Presentación clínica de la esclerosis múltiple:

La presentación clínica es variable, afectando a múltiples sistemas y con distintas formas clínicas caracterizadas por la evolución en brotes o progresión de la enfermedad.⁷

Recurrente – remitente: Corresponde al 85% de los casos, se caracteriza por episodios clínicos recurrentes asociados a la aparición de focos de inflamación perivenular en la sustancia blanca que, en la mayoría de las ocasiones remiten de forma completa o prácticamente completa. ⁷

Secundaria progresiva: Aparece generalmente después de 10 a 20 años de evolución de la enfermedad. Se produce un aumento progresivo de discapacidad neurológica entre los episodios de recurrencia clínica.^{7,8}

Primaria progresiva: Presenta una incidencia de entre el 10% al 15%, se caracteriza por presentar desde el inicio de la enfermedad un cuadro neurológico progresivo, sin existir fases de recurrencias clínicas.^{7,9}

En Latinoamérica se estima que el 65% de los sujetos cursan con un tipo remitente recurrente, 21.5% secundario progresivo y el 13% con primaria progresiva.⁴

Criterios de mal pronóstico de la enfermedad:

El riesgo de progresión está influenciado por múltiples factores, un curso más maligno se presenta en género masculino. La edad de presentación a mayor edad, africanos y latinoamericanos, la presencia de múltiples recaídas en especial durante el primer año, con recuperación incompleta a los 6 meses, pese a tratamiento con esteroide, incremento de la escala de discapacidad, encontrar más de un sistema funcional afectado (principalmente cognitivo y/o esfínter urinario), así como la afección infratentorial (tallo cerebral, cerebelo, medula espinal) se asocia a curso más severo. ^{10,11}

Algunos factores de buen pronóstico incluyen la ausencia de múltiples recaídas, Neuritis óptica, síntomas sensitivos predominantemente, y buena recuperación funcional posterior a recaídas. ^{10,11}

Esclerosis múltiple altamente agresiva:

La esclerosis múltiple conocida como agresiva o maligna, hace referencia a la rápida progresión de la enfermedad caracterizada por un incremento significativo de la discapacidad o el desarrollo de la muerte del paciente, en un tiempo relativamente corto después del inicio de la enfermedad. ¹²

De acuerdo a un estudio recientemente publicado, las características asociadas con la presencia de esclerosis múltiple altamente agresiva incluyeron: Género masculino, edad mayor al inicio de la enfermedad y presentación clínica primaria progresiva. Es importante identificar de manera temprana a los pacientes con riesgo para desarrollar esclerosis múltiple agresiva e implementar una estrategia terapéutica adecuada para la evolución de la enfermedad. ¹³

Diagnóstico de esclerosis múltiple:

El diagnóstico preciso incluye evidencia objetiva de lesiones diseminadas en tiempo y espacio, corroborados por hallazgos de imagen de resonancia magnética, examen de Líquido Cefalorraquídeo y Potenciales visuales evocados.

Los Criterios vigentes son los revisados de McDonald en 2010, donde se requiere la coexistencia de evidencia clínica y paraclínica.¹⁴

El estudio de Resonancia magnética es la técnica más sensible para la detección de la enfermedad, permite identificar hasta el 95% de lesiones, así como valorar la evolución de la enfermedad y la respuesta a tratamiento modificador de la enfermedad. Los hallazgos consisten en lesiones hiperintensas en secuencias ponderadas en T2 y densidad de protones. Típicamente las lesiones son múltiples y de pequeño tamaño generalmente menores a 25 mm, en ocasiones pueden ser confluentes presentando mayor tamaño. La mayoría de las placas muestran una morfología nodular. La localización de las lesiones tiene una base neuropatológica, con predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas. Los sitios anatómicos más frecuentes son la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial. Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, localizándose tanto a nivel central como anterior y posterior, si bien tienen una predisposición a situarse periféricamente y a afectar los cordones posteriores. Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión craneocaudal, ni más del 50% del área transversal, localizándose la mayoría de ellas a nivel cervical o dorsal superior.^{14,15}

El estudio de líquido cefalorraquídeo valora el estado inflamatorio del cerebro y de la barrera hematoencefálica (BHE). Puede ser normal pero suele presentar una pleocitosis inferior a 50, con predominio de linfocitos T e hiperproteorraquia inferior a 110 mg/dl. Los aumentos del cociente de albúmina (albúmina LCR/albúmina Suero) y de la inmunoglobulina G (IgG) indican una síntesis intratecal y es más específico un índice IgG ($[IgG \text{ LCR}/IgG \text{ Suero}]/[albúmina \text{ LCR}/albúmina \text{ Suero}]$) entre 0,7 y 4. Las bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y no en suero son muy específicas de EM y en años recientes se han intentado relacionar las bandas oligoclonales de IgM con un peor pronóstico.¹⁴

Los potenciales evocados informan de la diseminación espacial de las lesiones y su alteración característica es una disminución de la amplitud y/o aumento de las latencias con morfología conservada. La alteración de los potenciales evocados (PE) no es específica de EM y, por ello, en los nuevos criterios diagnósticos, solamente se consideran útiles los PE visuales (PEV), sobre todo en pacientes sin síntomas visuales con pocas lesiones en RM, en las formas PP y en pacientes con factores de riesgo vascular. En los pacientes con lesiones de la médula torácica los PE somatosensoriales de miembros inferiores tienen un rendimiento diagnóstico similar a la Resonancia Magnética.¹⁴

Los hallazgos histopatológicos clásicos incluyen inflamación en región perivascular seguida de desmielinización, daño axonal, que conlleva a neurodegeneración y en último término a esclerosis gliótica.¹⁶

Tratamiento de la esclerosis múltiple:

De acuerdo a las recomendaciones del Foro de expertos en esclerosis múltiple en Latinoamérica (LACTRIMS), el principal objetivo del tratamiento modificador de la enfermedad consisten en reducir la actividad inflamatoria del sistema nervioso central y prevenir o retrasar la progresión de la discapacidad.⁴

El tratamiento puede dividirse en dos fases. El tratamiento en la fase aguda a base de esteroide y los tratamientos a largo plazo, que incluyen terapias modificadoras y terapias inmunosupresoras.⁴

El tratamiento de los eventos agudos es el esteroide intravenoso (metilprednisolona) en dosis elevadas (1gr/día/3 a 5 días). Seguido de dosis reducción (1mg/kg/día).⁴

Las terapias modificadoras de la enfermedad de 1ra línea, comprenden los inmunomoduladores, autorizados para su empleo desde el diagnóstico de la enfermedad y son intercambiables entre si cuando se considere conveniente.¹⁶

Estos incluyen:

Interferón β 1-a, Interferón e β 1-b, los cuales son citocinas que median acciones antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladores. Aumentan la función supresora inespecífica de los linfocitos T.⁴

Acetato de glatiramer: Es un polipéptido de 4 aminoácidos. Su mecanismo de acción incluye inducción de células T supresoras antígeno específicas. Inhibición de la presentación de antígeno, desplazando el sitio de acción de la proteína básica de mielina, o alterando el perfil de células T CD4 de Th1 a un fenotipo Th2.

4

Ambas terapias con administración subcutánea o intramuscular, siendo más efectivos cuando se administran en etapas tempranas de la enfermedad. 4 Cuentan con recomendación de grado A basada en estudios de nivel I para reducir la frecuencia de las recaídas en la EM recurrente remitente (EMRR), publicados entre 1993 y 1998. Se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EMRR activa, una EDSS inferior a 5,5 (capaz de caminar 100 metros sin detenerse y sin ayuda) y no debe presentar ninguna de las contraindicaciones, como embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave, alergia a la albúmina humana y depresión con ideación suicida. En pacientes con EM secundariamente progresiva (EMSP) no pudo demostrar ningún efecto sobre discapacidad. 16

Natalizumab y Alemtuzumab con administración en infusión intravenosa, las nuevas terapias orales como fingolimod, teriflunomide y dimetil fumarato, conforman las terapias de 2da línea utilizadas en la EM remitente recurrente. 4,16

El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con una estructura IgG, es un inhibidor selectivo de moléculas de adhesión que reconoce y se fija específicamente a la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$. Este fármaco bloquea la unión entre la VCAM-1 endotelial y la integrina $\alpha 4\beta 1$ expresada en la superficie de linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, impidiendo su adhesión al endotelio, la migración y el reclutamiento celular hacia el parénquima, y la subsiguiente actividad inflamatoria en el SNC. 4,16

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52, receptor de superficie localizado en la mayoría de células del sistema inmunitario (linfocitos B y T, monocitos y eosinófilos), el tratamiento con este anticuerpo provoca una intensa y duradera depleción de células del sistema inmunitario, sin afectar a las células progenitoras de la médula ósea ni a órganos linfáticos. 4,16

Fingolimod: Es un análogo estructural de la esfingosina. Se une a los receptores de S1P produciendo la internalización y destrucción del receptor. Esto bloquea la

capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, reduciendo el número de linfocitos de los ganglios linfáticos causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al sistema nervioso central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.^{4,16}

Teriflunomida: inhibe al dihidroorotato deshidrogenasa, que es la enzima que actúa como limitadora de velocidad en la síntesis primaria de la pirimidina mitocondrial.^{4,16}

Dimetilfumarato: Activa la vía de respuesta antioxidante similar al factor nuclear, combate la neuroinflamación, la neurodegeneración y el estrés oxidativo tóxico. Además inhibe la vía del factor nuclear K B, que bloquea las funciones celulares inducidas por el factor de necrosis tumoral alfa, incluidos sus efectos pro inflamatorios.^{4,16}

Actualmente se opta por el inicio de una terapia individualizada, la cual valora las características y evolución de la enfermedad en cada paciente, así como el riesgo- beneficio que ofrece el fármaco a elegir. Aunado a una terapia escalonada, con modificación en base a la respuesta a tratamiento.¹⁶

Respuesta a terapia modificadora de la enfermedad:

La respuesta de los pacientes con esclerosis múltiple a las diferentes terapias modificadoras de la enfermedad puede ser evaluada mediante características clínicas y de resonancia magnética que pueden reflejar directa o indirectamente progresión de la enfermedad. La escala del Rio es un sistema que se basa en la combinación de lesiones en resonancia magnética, tomando en cuenta la presencia 2 o más lesiones nuevas en imágenes ponderadas T2, en una resonancia magnética de control a los 6 meses de inicio del tratamiento. El número de recaídas con la presencia de más de 2 brotes al año y el incremento de más de un punto en la escala de discapacidad sostenido a lo largo de 6 meses.¹⁷

Tratamiento de la Esclerosis múltiple secundaria progresiva:

Pese al inicio del tratamiento modificador de la enfermedad hasta el 15% de los pacientes experimentaran progresión de la enfermedad. Las terapias

aprobadas para formas secundarias progresivas incluyen la administración de interferón- β , natalizumab. Terapias inmunosupresoras tales como ciclofosfamida, mitoxantrona y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁶

Ciclofosfamida. La ciclofosfamida se ha estudiado en las formas secundarias y primarias progresivas, su uso queda limitado por la falta de evidencias y la posible toxicidad.¹⁶

Mitoxantrona: Medicamento citotóxico actúa inhibiendo la Topoisomerasa II. Por lo cual retarda la progresión del ciclo celular en las células de división rápida. Inmunológicamente tiene efecto principal en la función de células B e inducción de apoptosis en linfocitos. Vida media de 9 días. Se usan dosis de 12mg/m² cada 3 meses. La dosis máxima es de 140mg/m². Los efectos adversos principales graves incluyen Leucemia (0.44%-0.67%) y falla cardiaca congestiva.¹⁶

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) como tratamiento de la Esclerosis múltiple:

En los últimos 20 años, tan solo en Europa, 500 pacientes con esclerosis múltiple han sido sometidos a Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) y el seguimiento de estos es mayor de 10 años, sin embargo existe heterogeneidad en las características clínicas y en la respuesta al tratamiento de los pacientes reportados.¹⁸

En el año 2002 Fassas y colaboradores, analizaron la base de datos del European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), la cual incluía a 85 pacientes de 20 centros hospitalarios a los cuales se les trató con TCMH autólogo. Ochenta y dos pacientes (96%) tenían una forma progresiva de esclerosis múltiple, siendo la mayoría (60 pacientes) secundariamente progresiva. Solamente se presentaron tres casos (4%) con la variedad recurrente remitente de la enfermedad. Los pacientes incluidos tenían un promedio de siete años con la enfermedad y habían presentado fracaso terapéutico a los diversos esquemas disponibles; también debía de existir evidencia de una enfermedad activa: deterioro del EDSS > 1 punto en los 12 meses previos al trasplante en pacientes con EDSS \leq 5, o de 0.5 puntos en pacientes con EDSS > 5, y/o evidencia de nuevas lesiones, aumento del tamaño de lesiones previas o reforzamiento visualizado en la IRM. La fuente de

las células madre fue de sangre periférica principalmente (93%), y los esquemas de movilización variados, pero incluían el uso de factores de crecimiento hematopoyético (G- o GM-CSF) solos o con el uso concomitante de ciclofosfamida. El régimen de acondicionamiento fue variable en cada paciente. Doce pacientes (15%) presentaron un grado de toxicidad III/IV tras la movilización de células madre, y 59% después del trasplante; 22 (27%) presentaron un déficit neurológico durante el trasplante, de los cuales en seis fue persistente (7%) y fatal en dos (2%), adicionalmente cinco pacientes fallecieron (6%) por causas relacionadas con el procedimiento, con un total de siete defunciones. Las tasas de supervivencia a los tres años fueron de $90 \pm 7\%$ (95% CI). La Supervivencia Libre de Actividad (Disease Activity Free Survival o DAFS) fue de $55\% (\pm 16)$ a tres años, la Supervivencia sin Progresión Confirmada (Confirmed Progresión Free Survival o CPFS) fue de $74\% (\pm 12)$. Se observó también una CPFS mayor en pacientes jóvenes y aquellos con menor tiempo de diagnóstico al momento del trasplante. La posibilidad de progresión de enfermedad confirmada a tres años fue de $20\% \pm 11$. A pesar de los resultados obtenidos, aparentemente alentadores, únicamente la edad resultó estadísticamente significativa. Se obtuvieron estudios de IRM en 61 pacientes postrasplantados. Ninguno de los pacientes con lesiones activas pretrasplante las presentaba postrasplante, mientras que del resto de los pacientes, solamente cinco (8%) mostraron actividad postrasplante.¹⁹

Recientemente, de acuerdo a un artículo publicado por el equipo de Richard K. Burt, de la Escuela de Medicina Feinberg y de la Universidad Northwestern, 147 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple fueron sometidos a trasplante de células progenitoras, de los cuales 123 pacientes correspondían a un curso remitente-recurrente y 24 con EM secundaria progresiva, con un seguimiento entre 2003 y 2014. Los resultados mostraron una mejoría significativa y sostenida en la puntuación EDSS (Expanded Disability Status Scale) en 41 (50% de los analizados a 2 años) y en 23 (64% de los pacientes a controlados hasta los 4 años) después del tratamiento. Además, el tratamiento también lograba una mejoría en la capacidad física, la función cognitiva y la calidad de vida y se apreció una reducción en la gravedad de la enfermedad clínica y el volumen de las

lesiones cerebrales asociadas con la EM verificadas mediante resonancia magnética (MRI). Siendo fundamental para una adecuada respuesta al tratamiento tomar en cuenta los criterios de elegibilidad de los pacientes.^{19,20}

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas:

La principal hipótesis de cómo actúa TACPH como tratamiento de la esclerosis múltiple, se basa en la existencia de un sistema inmune aberrante que subyace a la enfermedad, el cual se elimina mediante un tratamiento de quimioterapia y, posteriormente, un nuevo sistema inmunológico tolerante se instala mediante la infusión del paciente con su propias células hematopoyéticas que han sido recogidos antes del acondicionamiento. El primero paso requiere rescatar células madre y conlleva sustancialmente mayor riesgo.^{18,20,21}

Varios regímenes de trasplante han sido experimentados durante los últimos 20 años. La mayor experiencia que existe actualmente es con el régimen de BEAM-ATG, que ha sido de uso más frecuente en Europa en los últimos 15 años. Las células madre hematopoyéticas de sangre periférica (CMSP) son recogidos por leucaferesis después de la movilización por ciclofosfamida (2-4 g / m² dosis total más de 1-2 días) y posterior tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, 5-12 mg / kg / día). Movilización de células madre también es posible con GCSF solo, pero puede llevar a recaídas de la EM. Ciclofosfamida no sólo aumenta la eficacia de la movilización, pero probablemente también reduce el número de células T autorreactivas y actividad inflamatoria antes de la recolección las células madre. Las células progenitoras hematopoyéticas son luego recogidos y criopreservados hasta el trasplante. La experiencia ha demostrado que mantener un número de células 3×10^6 CD34 + / kg son seguros para el paciente. El régimen de acondicionamiento de intensidad intermedia BEAM consta de 300 mg Carmustina / m², en el día -6 200 mg / m² de Epóxido y 200 mg de Citarabina / m² en el día a día -5 -2 y 140 mg / m² Melfalán en el día. Este régimen ha demostrado un buen perfil de seguridad / eficacia en enfermedades linfoproliferativas y en la EM se asoció a globulina antitimocítica iv peritransplante (ATG, 5-7,5 mg / kg en 2 a 3 días). Algunos estudios prueban un régimen de baja intensidad linfoablative (Ciclofosfamida y ATG / Alemtuzumab),

que muestra una toxicidad reducida, pero es menos eficaz para detener la recaídas o la actividad inflamatoria del SNC.^{20,21}

Criterios de elegibilidad

La identificación de los pacientes con esclerosis múltiple candidatos para la terapia con trasplante autólogo de células hematopoyéticas es uno de los aspectos más importantes para el éxito del tratamiento. Las series de estudios muestran criterios de elegibilidad heterogéneos, así como técnicas y quimioterapias variadas. Los criterios de inclusión son tomados de las guías del consenso de Milán 18^o conferencia, en la cual se acumula la experiencia del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento para la Esclerosis múltiple. Considera como candidatos a pacientes adultos, de 18 a 50 años de edad, género indistinto, con diagnóstico de esclerosis múltiple en base a criterios de Mc Donald, con curso clínico Remitente- Recurrente, altamente agresiva o con falla terapéutica a fármacos modificadores de la enfermedad de primera línea, EDSS 3.5 a 6.5. La edad se encuentra determinada por el incremento en la mortalidad en pacientes mayores de 40 años, esto debido a una reconstitución inmune menos eficiente en pacientes con EM por encima de esta edad. La respuesta de los pacientes con esclerosis múltiple a las diferentes terapias modificadoras de la enfermedad puede ser evaluada mediante características clínicas y de resonancia magnética que pueden reflejar directa o indirectamente progresión de la enfermedad.^{18,20}

MATERIAL Y METODO:

Descripción general del estudio:

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal y descriptivo, en pacientes mayores a los 18 años de edad, sin distinción de género, los cuales se encuentran diagnosticados con Esclerosis múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva, con Escala Expandida de Discapacidad (EDSS) de 2 a 8 puntos, presentando criterios de falla terapéutica. Para el estudio, se consideró para el grupo de casos, sujetos sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, en el periodo comprendido entre enero del 2000 a diciembre del 2015 y un grupo control a los cuales se administró un tratamiento modificador de la enfermedad diferente al trasplante, con una relación 1:2, los cuales se encuentran en control en 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 desarrollo de este protocolo de investigación, fueron excluidos los pacientes que no autorizaron participar en el estudio y se eliminaron aquellos con expediente incompleto.

Se revisaron expedientes clínicos y la base de datos de la clínica de Esclerosis Múltiple (EM) obteniendo información acerca del curso clínico de la enfermedad posterior a la terapia establecida, con énfasis en el número de brotes, variabilidad en escala funcional de discapacidad, la carga lesional, actividad de la enfermedad medida por el reforzamiento de las lesiones con gadolinio.

Análisis estadístico:

Análisis univariado con cálculo de distribución de frecuencias, medidas de frecuencia central y de dispersión. La asociación entre variables categóricas se realizó utilizando distribución normal. Se empleó Odds Ratio (OR) como medida de asociación entre las variables categóricas. Se realizaron proporciones con intervalos de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Características generales de los sujetos:

Se incluyeron 42 sujetos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, 14 sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y un grupo control de 28 pacientes, atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. El promedio de edad fue 40.7 años para el grupo de casos y 40.5 años para el grupo control. En cuanto a la distribución por género, el 39.2% (n=11) del grupo control fueron mujeres y 60.71% (n=17) corresponden a hombres, en el grupo de casos 35.71% (n=5) son femeninos y 64.28% (n=9) masculinos. La variante altamente agresiva corresponde al 14.28% (n=2), para el grupo de casos y 35.71% (n=10) en el grupo control, la forma secundaria progresiva fue la variante más frecuente con un 64.28% (n=18) para el grupo control y 85.71% (n=12) en el grupo de casos. No se reportaron comorbilidades en los sujetos de estudio.

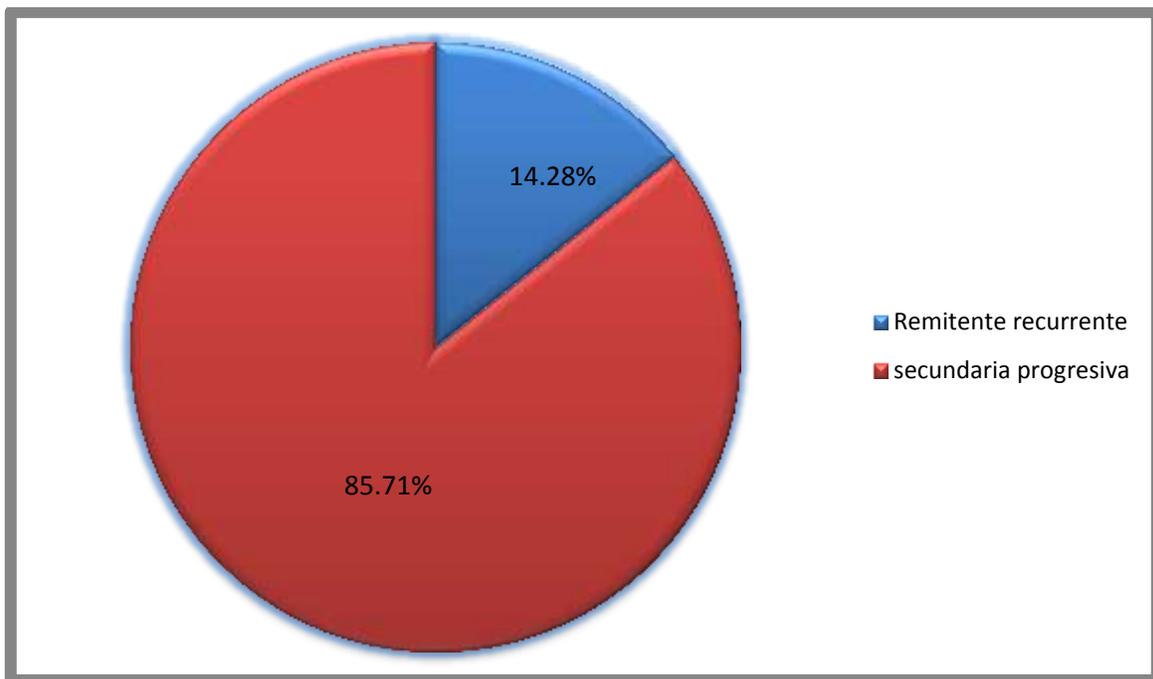


Figura 1. Distribución de pacientes del grupo de casos de acuerdo a variante de esclerosis múltiple.

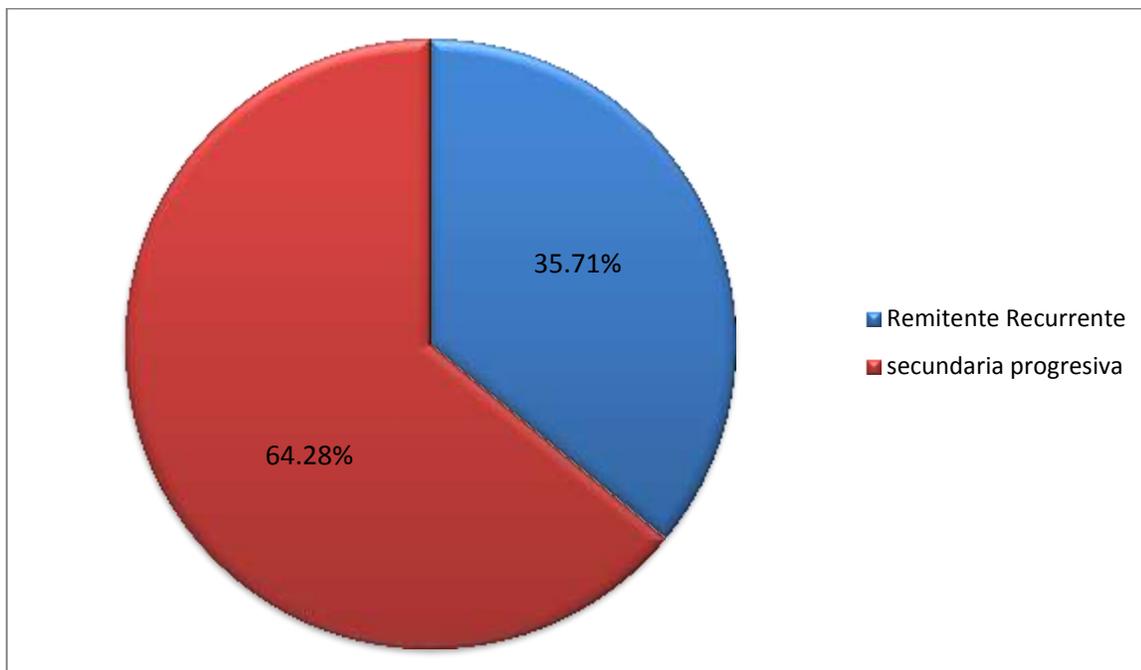


Figura 2. Distribucion de pacientes del grupo control, de acuerdo a variante de esclerosis multiple.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	GRUPO DE CASOS (n=14)	GRUPO CONTROL (n=28)
Género		
Femenino	5 (35.71%)	11 (39.28%)
Masculino	9 (64.28%)	17 (60.71%)
Edad (años)	40.7	40.5

Tabla 1. Características generales de pacientes con Esclerosis múltiple.

Terapia modificadora de la enfermedad previo a tratamiento.

El 100% de los pacientes del grupo de pacientes no sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, recibió tratamiento de segunda línea a base de Mitoxantrona a dosis acumulada de 140mg/m². El grupo de casos mostro variabilidad en las terapias modificados de la enfermedad administradas el 35.75% y 21.42% recibieron tratamiento inicial a base de interferón de 6 millones y acetato de glatiramer respectivamente, mientras el 64.28% de los pacientes tenían antecedente de administración de tratamiento con Mitoxantrona e interferón de 8 millones en algún momento de la evolución de la enfermedad, sin embargo habían presentado fracaso terapéutico a los diversos esquemas disponibles.

TRATAMIENTO	CASOS (n=14)	CONTROLES (n=28)
Mitoxantrona	9 (64.28%)	100%
Interferón 8 millones	9 (64.28%)	
Interferón 6 millones	5 (35.71%)	
Acetato de glatiramer	3 (21.42)%	
Natalizumab	1 (7%)	

Tabla 2. Terapia modificadora de la enfermedad administrada previo a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Tiempo de evolución de la esclerosis múltiple

Los pacientes incluidos en el grupo casos tuvieron un promedio similar en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad al momento del estudio, siendo de 13.92 años para el grupo de casos frente a 13.4 años del grupo control. La distribución por intervalos se observa en la tabla 3.

TIEMPO DE EVOLUCION	CASOS (n=14)	CONTROLES (n=28)
0- 5 años	2 (14%)	2 (7%)
6 -10 años	4 (29%)	5 (18%)
11-15 años	2 (14%)	12 (43%)
16-20 años	4 (29%)	7 (25%)
Más de 20 años	2 (14%)	2 (7%)

Tabla 3. Distribución de los pacientes de acuerdo a tiempo de evolución de la esclerosis múltiple.

Escala de discapacidad

Se incluyeron pacientes con escala de discapacidad Kurtzke con puntajes que van desde 2 a 7.5. Los pacientes del grupo control mostraron una mayor prevalencia de EDSS de 6.5 previo a trasplante, mientras que el grupo control el puntaje fue de 6 previo al inicio de terapia con Mitoxantrona.

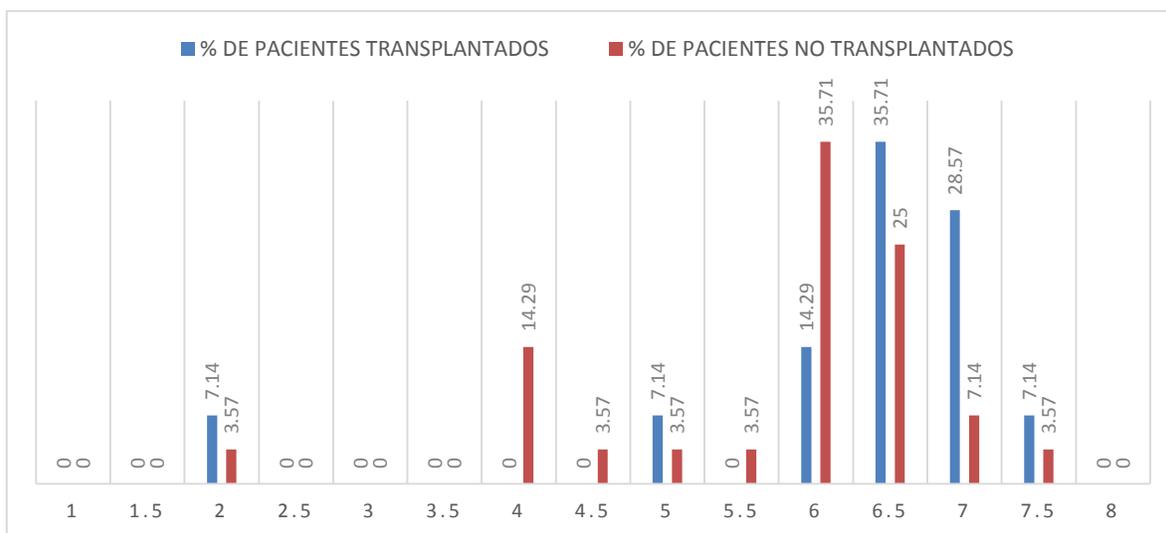


Figura 3. Escala de discapacidad previo a tratamiento.

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

En la unidad de trasplante del Centro Médico Nacional La Raza se sometieron un total de 17 pacientes a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, de estos pacientes 2 fueron excluidos por presentar variante primaria progresiva y otro falleció secundario a proceso infeccioso, del grupo de

casos 3 pacientes desarrollaron complicaciones durante el trasplante , 1 cistitis hemorrágica, 1 crisis convulsivas de inicio tardío y 1 proceso febril que amerito tratamiento profiláctico retroviral. Se utilizó un régimen de acondicionamiento a base de globulina antitimocito (GAT)/ ciclofosfamida. El tiempo de seguimiento postrasplante fue de 16 a 1 año, con un promedio de 4.1 años.

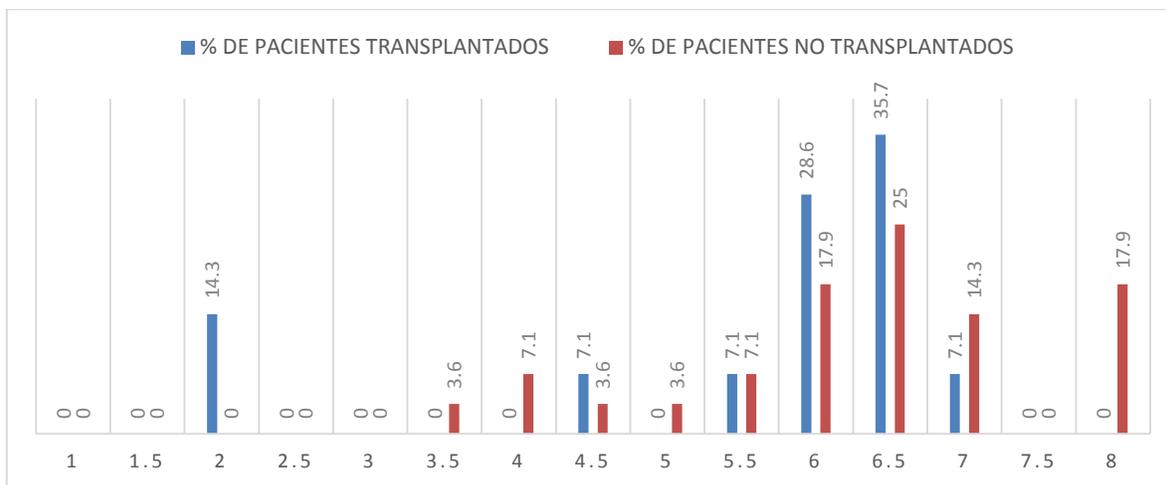


Figura 4. Escala de discapacidad posterior a tratamiento.

TIEMPO DE TRANSPLANTE		
GRUPO DE CASOS		
AÑOS	No. PACIENTES	PROMEDIO
1	3	14 AÑOS
2	2	
3	1	
4	3	
5	4	
16	1	

Tabla 4. Tiempo de evolución postrasplante

El seguimiento posterior al trasplante mostro reducción del puntaje de la escala de discapacidad que iban desde 0.5 a 3 puntos en 9 de los 14 pacientes (64.28%) del grupo de casos, 4 pacientes (28,57%) se mantuvieron sin cambios en la

escala de discapacidad en relación al puntaje basal. 5 (17.85%) pacientes del grupo control presentaron disminución de la escala de discapacidad posterior a tratamiento, con un con un odss ratio de 59.8 (p 0.79). Los sistemas más afectados fueron cerebeloso y piramidal.

DISMINUCION ESCALA DE DISCAPACIDAD	CASOS	CONTROLES
0	4 (28.57%)	10 (35.71%)
0.5	5 (35.71%)	5 (17.85%)
1.0	2 (14.28%)	0
2.0	1 (7.14%)	0
3.0	1 (7.14%)	0

Tabla 5. Disminución del puntaje de la escala de discapacidad

Posterior a tratamiento con Mitoxantrona, el grupo control mostro incremento de la escala de discapacidad de 0.5 a 6 puntos, en el 46% (n=13) de los pacientes, contra el 7.14% reportado en pacientes con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, con odss ratio de 0.09 (p 0.01)

INCREMENTO ESCALA DE DISCAPACIDAD	CASOS	CONTROL
0.5	1 (7.14%)	5 (17.85%)
1	0	1 (3.57%)
1.5	0	4 (14.28%)
2	0	2 (7.14%)
6	0	1 (3.57%)

Tabla 6. Incremento de la escala de discapacidad posterior a tratamiento.

Brote de esclerosis múltiple:

Durante el seguimiento, el 92.85% (n=13) de los pacientes que conforman el grupo de casos, quienes fueron sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no desarrollaron nuevos brotes de la enfermedad durante el seguimiento. Únicamente se identificó una paciente (7.14%) con recaída de la esclerosis múltiple, que amerito tratamiento con metilprednisolona y reinicio de terapia modificadora de la enfermedad a base de INF de 8 millones. Por otra parte el 35.71% y el 25% de los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con mitoxantrona presentaron entre 1 y 2 brotes respectivamente. Con odds ratio de 0.05 (p.01) de riesgo para presencia de brotes.

NUMEROS DE BROTES	CASOS (n= 14)	CONTROL (n=28)
0	13 (92.85%)	11 (39.28%)
1	1 (7.14%)	10 (35.71%)
2	0	7 (25%)

Tabla 7. Número de brotes de esclerosis múltiple.

Lesiones activas en resonancia magnética de cráneo.

En los estudios de resonancia magnética de cráneo realizados a pacientes del grupo control no se documentó presencia de lesiones activas en el 92.85%, en el grupo control el 53.57% de los pacientes presentaron nuevas lesiones con realce con medio paramagnético en el estudio de control.

NUMERO DE LESIONES ACTIVAS	CASOS	CONTROL
0	13 (92.85%)	13 (46.42%)
1	1 (7.14%)	10 (35.71%)
2	0	5 (17.85%)

Tabla 8. Número de lesiones activas en resonancia magnética de cráneo.

DISCUSIÓN:

El Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), en las últimas décadas, se ha considerado como una nueva estrategia de tratamiento en pacientes con Esclerosis múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva.

El servicio de neurología del Centro Médico Nacional la Raza es una unidad de referencia de pacientes con esclerosis múltiple, en estos momentos con una población aproximada de 1100 pacientes con el diagnóstico de la enfermedad. Existe un grupo de pacientes los cuales pese a la administración de terapias de primera línea establecidas por guías internacionales, presentan un comportamiento altamente agresivo, así como pacientes con formas secundaria progresiva de Esclerosis Múltiple, en la cual la administración de dichos fármacos no han mostrado eficacia.

Desde el año 2000 se inició en esta unidad, el uso del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como una terapia alternativa, en pacientes con Esclerosis múltiple. Esta terapia ha demostrado generar cambios inmunológicos profundos, lo cual puede lograr un beneficio al restaurar el sistema inmune, convirtiéndolo en tolerante a los autoantígenos por un largo periodo de tiempo. Sin embargo hasta la fecha no existen en nuestro país estudios reportados acerca de la eficacia de dicha terapia en nuestra población.

Sin embargo con el propósito de contar con la información que permita tener un referente respecto a esta terapia alternativa, el propósito de este estudio fue realizar un comparativo entre la respuesta y evolución en el uso de esta terapia, en relación con aquellos pacientes que utilizan otra terapia modificadora de la enfermedad.

De las características generales de los sujetos de estudio, destaca una mayor prevalencia del género masculino, con una relación mujer- hombre de 1:1.8 en el grupo de casos y de 1:1.5 para el grupo de control, esto es dado por el riesgo incrementado de progresión en el género masculino. La variante secundaria progresiva fue el tipo de esclerosis múltiple más frecuentemente presentada por los pacientes sometidos a trasplante, debido a la menor cantidad de opciones terapéuticas que ofrecer en este tipo de población, siendo el trasplante de células

progenitoras hematopoyéticas una terapia alternativa de segunda línea, incluso en pacientes con variante remitente recurrente con falla terapéutica a otras terapias modificadoras de la enfermedad.

Respecto a los resultados obtenidos, es posible observar una disminución significativa y sostenida de la escala de discapacidad del 64.28% de los pacientes sometidos al tratamiento con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Solo un (7.14%) paciente mostró lesiones activas postrasplante, mientras que el resto de los pacientes permaneció sin cambios en el estudio de imagen de control. Esto correlaciona con lo publicado por el equipo de Richard K. Burt, de la Escuela de Medicina Feinberg y de la Universidad Northwestern, 147 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple fueron sometidos a trasplante de células progenitoras, de los cuales 123 pacientes correspondían a un curso remitente-recurrente y 24 con EM secundaria progresiva, con un seguimiento entre 2003 y 2014. Los resultados mostraron una mejoría en la puntuación EDSS (Expanded Disability Status Scale) en 41 (50% de los analizados a 2 años) y en 23 (64% de los pacientes a controlados hasta los 4 años) después del tratamiento.^{19,20}

El primer paciente trasplantado presenta un seguimiento de aproximadamente 16 años, destacando la ausencia de nuevos brotes de esclerosis múltiple, manteniendo sin cambios la escala de discapacidad y sin incremento en la carga lesional, sin requerir terapia modificadora de la enfermedad. Ante esto, podemos inferir una reducción en el costo de la enfermedad a largo plazo.

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas puede ser una alternativa de tratamiento para pacientes con progresión de la esclerosis múltiple. Si bien el presente estudio demostró una buena respuesta a este tipo de terapia, es innegable el riesgo que conlleva someter a un paciente a inmunosupresión severa dada las complicaciones inherentes al mismo, en nuestro caso reportas en el 21.42% de los casos y el fallecimiento de un paciente durante el acondicionamiento. Por lo que resulta relevante establecer criterios que permitan identificar los pacientes idóneos para esta terapia, a fin de reducir los riesgos.

CONCLUSIÓN:

Con base a los resultados obtenidos, podemos concluir que los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple altamente agresiva y secundaria progresiva, sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se observa una disminución en el número de recaídas, así como retraso en la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes y en algunos casos reduce o mantiene el puntaje en la escala de discapacidad, sin requerir posteriormente administración de nueva terapia modificadora de la enfermedad, en comparación a los no trasplantado.

Por lo anterior es posible inferir que el implementar la terapia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con lleva a largo plazo mantiene o mejora en algunos casos la calidad de vida y retrasa la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bar-Or A. Multiple Sclerosis: Immune Pathogenesis and Therapeutics. Up Date in Multiple Sclerosis. *Neurol.* 2008; 123-7.
2. Quintana JF, Pérez S, Farez M. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Medicina.* 2014; 74: 404-410
3. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 9; (2010): A387–A394
4. Corrale J, Abad P, Alvarenga R, et al. Management of relapsing- remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *J. Neurol. Sci.* 339; (214):196-206.
5. Velázquez QM, Macías IM, Rivera OV, et al. Esclerosis múltiple en México: Un estudio multicéntrico. *Rev Mex Neuroc.* 2003; 36 (11): 1019-1022.
6. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 268-77.
7. Domínguez MR, Morales EM, Rossiere E, et al. Esclerosis múltiple revisión de la literatura médica. *Revista de la facultad de medicina UNAM.* 2012; 55 (5):27-33.
8. Ontaneda D, Fox R, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis lesson learn and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2015;14:208-23.
9. Nylander A, Hafler D. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2012; 122(4) 1180-1188.
10. Bergamaschi R, Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother.* 2006; Mar 6(3):357-64.
11. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79:423-47.
12. Menon S, Shirani A, Zhao Y, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84:1192-1198.
13. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol* 2015 Jul, 11(7):379-89.
14. Martínez MC, Ramos CO, Luna IM, et al, Revisión de la Esclerosis Múltiple. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen.* 2015; 41(6):324-328.

15. Rovira A, Tintoré M, Álvarez JC, et al. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia Magnética en la esclerosis múltiple. *Neurol* 2010; 25 (4):248-265.
16. García M, Fernández O, Montalbán X, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurol* 2010; 25 (6): 378-390.
17. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2012 19(5): 605–612.
18. Ucelli A, Freedman MS. Mesenchymal stem cell for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol.* 2011; 10:649-56
19. Eisenberg S, Rivera O, Ordoñez BL, et al. Trasplante de células madre hematopoyéticas en esclerosis múltiple. Actualidades y futuro en su uso y selección de pacientes. *Rev Mex Neuroci.* 2006; 7 (2):164-169.
20. Pfender N, Saccardi R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option for aggressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15:270-280.
21. Rice CM, Kemp K. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet* 2013; 382:1204-13.

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).
- 2.5 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 deambulaci3n.
- 3.5 Plena capacidad de deambulaci3n 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 deambulaci3n sin ayuda, autosuficiencia durante un periodo m3ximo 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 combinaci3n de grados menores que exceden los l3mites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
- 4.5 Plena capacidad de deambulaci3n sin ayuda durante gran parte del d3a; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda m3nima; 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.