



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

TESIS:

**ANALISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS CON  
ESCLEROSIS MULTIPLE TRATADOS CON TRASPLANTE AUTOLOGO DE  
CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA**

PRESENTA

**DR. MARIO ENRIQUE RODRIGUEZ ESTRADA**

ASESOR:

**DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN**



Ciudad de México, 2023



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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dra. Leticia Martha Hernandez Juarez  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Neurología

---

Dr. Luis Enrique Molina Carrión  
Medico adscrito al servicio de Neurologia

---

Dr. Mario Enrique Rodriguez Estrada  
Médico Residente de Tercer Año del Curso de Espeliciación en Neurología

Número de registro:

R-2022-3501-103

# ÍNDICE

1.	Caràtula .....	1
2.	Hoja de Autorización de Tesis .....	2
3.	Índice .....	3
4.	Resumen .....	4
5.	Introducción .....	6
6.	Material y Método .....	13
7.	Resultados .....	14
8.	Discusión .....	26
9.	Conclusión .....	32
10.	Bibliografía .....	33
11.	Anexos .....	39

## 1. RESUMEN

**Título:** Análisis retrospectivo de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple tratados con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

**Material y métodos:** Es un estudio retrospectivo y observacional. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y paraclínicos de pacientes que se sometieron a TACPH desde el 2000 hasta el 2020. Se realizó un análisis descriptivo, se usó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para la comparación de medianas y método de Kaplan-Meier para determinar la supervivencia libre de enfermedad y mortalidad.

**Resultados:** Se incluyó un total de 22 pacientes. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 85 meses (RIC= 12-267); una mediana de edad de 44,0 años (RIC= 38 a 52); el 62,8% (n=15) fueron hombres y el 50% fueron formas progresivas secundarias de EM (EMSP); El 50% (n=11) cumplió con criterios de EM altamente activa (EMAA). La prueba de rangos con signo de Wilcoxon identificó significancia entre medianas de puntajes de EDSS ( $p= 0.013$ ) y TAR ( $p= 0.001$ ) antes y después del TACPH. A la fecha de último seguimiento, la supervivencia libre de recaídas fue del 77.3%; supervivencia libre de progresión y de actividad en RMN del 90.9%; NEDA-3 se vio en el 72.7%. No se encontró mortalidad; se identificó un caso con falla ovárica prematura y otro con linfoma no Hodgkin como efectos adversos a largo plazo.

**Conclusiones:** El TACPH es un tratamiento efectivo para la EM con un perfil de seguridad bueno cuando se realiza en centros experimentados.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, Trasplante autólogo, Células progenitoras hematopoyéticas.

## **ABSTRACT**

**Title:** Retrospective analysis of Mexican patients with Multiple Sclerosis treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant.

**Material and methods:** This is a retrospective and observational study. Demographic, clinical, and paraclinical data were collected from clinical records of patients who underwent AHSCT from 2000 to 2021. A descriptive analysis was performed, the Wilcoxon signed-rank test was used for comparison of medians, and the Kaplan-Meier method was used to determine disease-free survival and overall survival.

**Results:** A total of 22 were included. The median follow-up time was 85 months (IQR= 12-267); with a median age of 44.0 years (IQR= 38 to 52); 62.8% (n=15) were men and 50% were secondary progressive forms of MS (SPMS); 50% (n=11) met the criteria for highly active MS (HAMS). The Wilcoxon signed-rank test identified significance between the median scores of EDSS ( $p= 0.013$ ) and ART ( $p= 0.001$ ) before and after the AHSCT. Only two patients restarted disease modifying therapies (DMT). At the date of the last follow-up, the relapse-free survival was 77.3%; progression-free survival and MRI activity of 90.9%; NEDA-3 was seen in 72.7%. Meeting the HAMS criteria was associated with a worse outcome ( $p < 0.023$ ). No mortality was found; one case with premature ovarian failure and another with non-Hodgkin lymphoma were identified as long-term adverse effects.

**Conclusions:** AHSCT is an effective treatment for MS with a good safety profile when performed in experienced centers.

**Key words:** Multiple Sclerosis, Autologous transplant, Hematopoietic progenitor cells.

## 2. INTRODUCCIÓN

La esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria autoinmune y crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC) (1). Es la enfermedad inflamatoria del SNC más prevalente, afecta a más de 2.2 millones de personas mundialmente y representa una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes; condiciona una reducción substancial en calidad de vida relacionada a la salud e incremento significativo de la necesidad de servicios de salud público (2).

Existen varios factores genéticos y ambientales asociados a la enfermedad, sin embargo aún no se puede establecer causalidad o detonantes específicos. Los factores como infección por Virus de Epstein Barr (VEB), exposición solar en primeros 16 años de la vida, tabaquismo y niveles de vitamina D séricos, en combinación con el antecedente genético del individuo juegan un rol causal importante en el desarrollo de EM (3).

La imagen patológica característica descrita por Jean Martin Charcot (1825–93) en 1868, "*Sclérose en plaques*" (4), se encuentran presente en todos los fenotipos de la enfermedad; son áreas de desmielinización focales o placas, presentes alrededor de las vénulas postcapilares que muestran ruptura de la barrera hematoencefálica, característica que condiciona la predilección topográfica en estudios de imagen (5). Las placas ocurren principalmente en la sustancia blanca, sin embargo también se presentan en la materia gris y se encuentran típicamente en todo el SNC, incluso en nervio óptico y la médula espinal (6). El volumen de estas lesiones así como su localización se correlacionan moderadamente con la discapacidad clínica, ya que existen otros procesos patológicos implicados como lo son el daño a la materia gris y el daño al tejido cerebral de apariencia normal (7), este último mostrando datos de inflamación y daño neuro-axonal (8).

Las placas típicas de esclerosis y el daño al tejido nervioso resulta de una interacción compleja y dinámica entre el sistema inmunitario, la glía (oligodendrocitos, sus precursores, microglía, astrocitos) y las neuronas, con mecanismos inflamatorios compartimentalizados al SNC así como mecanismos de activación inmunológica periférica (9). El proceso cursa con participación de

linfocitos T como efector pro-inflamatorio con células T CD4+ y células T CD8+ que muestran activación aberrante dirigida al parénquima del SNC (10); en parte condicionado por una insuficiencia en la función de células T reguladoras y falta de respuesta de estas células T efectoras a los mecanismos de regulación (11). La activación aberrante requiere la presentación de antígenos a las células T por parte de las células presentadoras de antígenos (APC), como las células B y las células mieloides (macrófagos, células dendríticas y microglía) en la periferia y el SNC (12). La respuesta inmunológica conduce a la demielinización y la transacción neuronal temprana que más tarde en el curso natural de la enfermedad condiciona un proceso neurodegenerativo con inflamación difusa y deterioro cognitivo (13,14).

La enfermedad se caracteriza por diversos conceptos como los son recaídas, progresión, o remisión. La interacción, presencia o ausencia de estas definen el curso de la enfermedad. En el 2014 el Dr. Lublin y colaboradores propusieron una modificación en la nomenclatura de los fenotipos de EM y establecieron tres fases: la fase de alto riesgo, la fase remitente-recurrente y la fase progresiva. Cada una de estas se puede especificar como activa o inactiva dependiendo de presencia de manifestaciones clínicas o evidencia imagenológica de actividad. La fase progresiva se clasifica en primaria o secundaria con base de la presencia o ausencia de recaídas clínicas precedentes al deterioro funcional neurológico irreversible (progresión). Adicionalmente se define con o sin progresión en base a la evolución clínica del paciente (15). Aproximadamente el 80% de los pacientes eventualmente llegan a la fase progresiva de la enfermedad (16). El 10 a 15% de los pacientes con EMRR muestran datos de alta actividad inflamatoria desde el inicio, o desarrollan un curso agresivo durante su evolución; estos pacientes se clasifican como EM altamente activa, se caracterizan por un alto número de recaídas en poco tiempo, alta carga lesional en RMN (Número de lesiones en T2, localización de lesiones) y rápida progresión de discapacidad, características que impactan al momento de selección de TME.

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, por estudios de imagen y datos de laboratorio utilizando los criterios de diagnóstico actuales, los Criterios de McDonald (17), tienen como objetivo la demostración de la diseminación



de la enfermedad en el tiempo y espacio una vez excluidos otros procesos en el SNC.

El tratamiento para EM consiste en un enfoque multidisciplinario con terapias modificadoras de la enfermedad (TME), tratamiento sintomático, modificaciones en el estilo de vida, apoyo psicológico y rehabilitación (18). A razón de Marzo 2022 se han aprobado 9 clases de TME para el tratamiento de EM: interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato [S1P], fumaratos, cladribina, tres tipos de anticuerpos monoclonales como lo son Natalizumab (unión a subunidad alfa4 de integrinas), Ocrelizumab (Anti CD-20) y Alemtuzumab (unión a CD52) (19). Algunos de los TME modulan el sistema inmunitario a través de mecanismos específicos que incluyen el secuestro de linfocitos, el cambio de respuesta T Helper 1 (respuesta pro inflamatoria) a T Helper 2 (respuesta anti-inflamatoria), la interferencia con la síntesis de ADN en los linfocitos, el agotamiento de las células inmunitarias, o cambios en el patrón de secreción de citoquinas (20). Otros muestran un mecanismo de acción aún por definirse bien, sin embargo mantienen el principal objetivo de todos los TME que es la disminución de la neuroinflamación. Los medicamentos mencionados están aprobados para tratar la EMRR o la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) activa, las cuales muestran un mecanismo de enfermedad inflamatoria; sin embargo la Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) tiene menos neuroinflamación y más neurodegeneración (21). El único TME aprobado para el tratamiento de la EMPP es Ocrelizumab (22).

El resultado primario de todos los ensayos clínicos de fase 3 de los medicamentos modificadores de la enfermedad es la tasa de recaída anualizada. El tratamiento se puede clasificar como de moderada o alta eficacia dependiendo de la reducción en la tasa de recaída anual que confiera (23), sin embargo conforme incrementa su eficacia también incrementa el riesgo de efectos adversos. Debido a sus efectos moduladores o supresores sobre el sistema inmunitario, la mayoría de los medicamentos se asocian con un mayor riesgo de infección, como infecciones del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio (24).

Existen 2 enfoques de tratamiento principales para la EMRR que se basan en la evaluación de los riesgos y la eficacia de las terapias modificadoras de la enfermedad (25). El primero es el enfoque de escalamiento, iniciamos con los medicamentos menos potentes y con relativamente pocos efectos adversos, como interferones o fumaratos, si hay evidencia de actividad de la enfermedad se realiza escalamiento a tratamiento de mayor eficacia. El segundo enfoque es iniciar fármacos de mayor eficacia al momento del diagnóstico, este abordaje se ha asociado con un menor riesgo de conversión a EM progresiva secundaria (26).

En los pacientes que muestran datos de alta actividad desde el inicio de la enfermedad o características de mal pronóstico, el segundo enfoque en forma de terapia de inducción representa una mejor opción (27). Una de las ventajas de la terapia de inducción es que facilita el llegar a un estado sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA por sus siglas en inglés) el cual es el estándar de oro para el tratamiento de EM según algunos expertos (26,28).

La ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) se define usando tres parámetros: recaídas, lesiones activas en resonancia magnética (lesiones T2 nuevas o incremento del tamaño de lesiones previas, lesiones que realzan con gadolinio) y progresión de la discapacidad (mediante medición con la escala de EDSS), esta definición de NEDA-3 por estos tres componentes, está orientada hacia el elemento inflamatorio de la enfermedad focal, mientras que otros procesos como el daño difuso y la neurodegeneración se capturan en menor medida (29). Por lo que adicional a estas tres vertientes se considera otra medición que es la pérdida del volumen cerebral, integrándose a la definición del NEDA-4, que toma en cuenta estos procesos importantes en la enfermedad (30).

Existen varios protocolos de inducción para pacientes selectos, por ejemplo pacientes con formas altamente activas de la enfermedad o formas progresivas con actividad, estos protocolos son el uso de esquemas con agentes de dosis limitada (Cladribina), agentes de uso continuo (Natalizumab), agentes usados solo por tiempo limitado (Alemtuzimab, Ocrelizumab) y terapia ablativa definitiva como lo es el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (31).

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se define como todo procedimiento que implique la sustitución parcial o total del sistema hematopoyético de un receptor por progenitores hematopoyéticos de cualquier tipo o procedencia (médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical) (32). El TCPH se ha establecido como un tratamiento estándar para las neoplasias malignas hematológicas, así como otros trastornos neoplásicos y deficiencias inmunológicas graves (33).

Desde la mitad de la década de 1990 se inició el uso de TCPH en enfermedades autoinmunes (EA), después se formó el Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes (ADWP por siglas en inglés) de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT por sus siglas en inglés) quienes establecieron una base de datos la cual ha acumulado más de 3,300 pacientes con EA trasplantados en los últimos 35 años (34), la EBMT también ha publicado recomendaciones multidisciplinarias con actualización continua sobre la selección y el manejo de pacientes (35). Las principales indicaciones para el TCPH en la base de datos de la EBMT, son la esclerosis sistémica, enfermedad de Crohn, artritis inflamatoria, lupus sistémico eritematoso y la esclerosis múltiple (36).

El TCPH en las enfermedades autoinmunes es un procedimiento único e intensivo, constituido por varios pasos con el fin de generar la erradicación de las células inmunitarias autorreactivas y la regeneración de un sistema inmunitario ingenuo produciendo una reconstitución inmunológica y restaurando la intolerancia. El procedimiento se inicia con movilización y colección de células madre, se recomienda por la EBMT un régimen en base a Ciclofosfamida con Uromitexan seguido de administración de factor estimulador de colonia de granulocitos (G-CSF). Después de la movilización se realiza una recolección mediante leucoféresis. El siguiente paso es el condicionamiento mediante un régimen inmunoablatoivo eliminando así células T autorreactivas, el condicionamiento se puede clasificar como de alta intensidad (Busulfan en altas dosis, BuCyATG, radiación de cuerpo completa), intensidad intermedia (la cual puede ser mieloablatoiva o solo linfoablatoiva y no mieloablatoiva) o de baja intensidad (ciclofosfamida). Después del

condicionamiento se realiza la re infusión de las células progenitoras a una dosis mínima de  $3-5 \times 10^6$  CD 34+ células por Kg (37).

El uso del TACPH en EM inició en 1995 y desde entonces la evidencia para justificar su indicación ha ido en incremento. Actualmente existen múltiples publicaciones por varias sociedades académicas internacionales reconociendo su importancia en el tratamiento de la EM (38). Inicialmente se realizaron estudios retrospectivos y ensayos de fase I/II de un solo centro, principalmente para pacientes con discapacidad avanzada y formas progresivas de la enfermedad (39–41). Posteriormente, el enfoque cambió al incluir más pacientes con EMRR y un curso agresivo de la enfermedad inflamatoria (42)

Existen varios estudios prospectivos en pacientes con EM altamente activa que muestran un buen perfil de seguridad y apoyan la eficacia de TACPH al mostrar remisión clínica y por RMN. Uno de estos es un ensayo clínico aleatorizado fase II, el ensayo ASTIMS (Autologous Stem Cell Transplantation International Multiple Sclerosis Trial), mostro la superioridad de TACPH usando un esquema de condicionamiento intermedio BEAM-ATG (Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán) al suprimir actividad en RMN y evitar recaídas clínicas comparado con el uso de Mitoxantrona en pacientes con EMRR agresiva y EMSP (43).

Entre los estudios prospectivos de brazo único se encuentra el estudio HALT-MS un ensayo clínico fase II que uso inmunosupresión a dosis alta con esquema BEAM (Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán) y TACPH en pacientes con EMRR; con un seguimiento a 5 años mostro una sobrevida libre de progresión de más del 90%, y más del 80% de los pacientes cursaron libres de datos de actividad. Varios estudios prospectivos de brazo único como HALT-MS, usando diferentes esquemas inductores han mostrado tanto remisión clínica sostenida, como supresión de actividad por RMN en pacientes con EM activa (44).

El estudio MIST un ensayo clínico aleatorizado transatlántico fase III investigó el efecto de un esquema no mieloablativo de baja intensidad con ciclofosfamida y ATG (Globulina antitímocítica), en comparación con TME aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de E.U.A. (FDA) para pacientes con EMRR. Se observó una menor progresión de la enfermedad después del TACPH en

comparación con el grupo de TME, así como una disminución en la carga lesional en RMN en el grupo de TCPH después del primer año de tratamiento (45).

En México, un estudio retrospectivo por el Dr. Ruiz-Arguelles y colaboradores incluyó 617 pacientes con EM (EMRR, EMPP, EMSP). Se analizó la efectividad y seguridad de TCPH usando un esquema de inducción de baja intensidad; reportó una reducción significativa (al menos 1 punto) en la puntuación EDSS autoevaluada por los pacientes, 12 meses después del trasplante y una supervivencia del 100% a los 3 meses. No se realizó RMN sistematizada en la evaluación de los pacientes después del trasplante (46).

Los estudios mencionados muestran en seguimiento a corto plazo, reportando eficacia y seguridad después de un seguimiento de 3 a 5 años; sin embargo existe poca evidencia de la seguridad y eficacia a largo plazo. Un reporte sobre la experiencia de centro único en Grecia por el Dr. Fassas y colaboradores, reportó un seguimiento con una mediana de 11 años en un total de 35 pacientes. La supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue del 44% a los 15 años para los pacientes con enfermedad activa (41).

Independientemente del esquema de inducción usado, el uso de TACPH ha mostrado lograr un adecuado control de la enfermedad activa al ofrecer un estado sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) en rangos de 66-93% (47), tomando a este como meta en el manejo de EM, el uso de TCPH muestra una ventaja sobre los TME de alta eficacia como Alemtuzumab (NEDA del 32 a 39% a 2 años)(48), Cladribina (NEDA del 47% a 96 semanas)(49), Ocrelizumab (NEDA del 48% a 96 semanas)(50) en grupos selectos de pacientes con EM. Actualmente están en curso múltiples ensayos clínicos aleatorizados fase III donde se compara la eficacia y sobrevida de TCPH usando esquemas de condicionamiento de baja intensidad contra TME como Alemtuzumab en el caso del estudio RAM-MS o comparado a Alemtuzumab u Ocrelizumab en el estudio STAR-MS (38).

Afortunadamente, la supervivencia general es alta y la mortalidad por todas las causas, incluida la mortalidad no relacionada a recaídas es rara después de un TACPH en los estudios mencionados; sin embargo hace falta evidencia de sobrevida y efectividad a largo plazo.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, observacional, transversal y analítico el cual se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS mayores de 18 años, con diagnóstico de Esclerosis Múltiple sometidos a TACPH en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo de Enero 2000 a Marzo 2021.

Se excluyeron a pacientes con expediente incompleto y se eliminaron a los pacientes con seguimiento mínimo menor a un año, aquellos que no contaron con estudios de imagen después del procedimiento y aquellos sin evaluación médica con determinación de escala EDSS después del TACPH.

Se realizó un análisis descriptivo, y se determinó la distribución de las variables continuas utilizando la prueba de Shapiro–Wilk, las cuales se describieron como media y desviación estándar o medianas y rango intercuartílico (RIC), según correspondiera. Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes. El análisis de asociación entre las puntuaciones de EDSS, TAR y las características imagenológicas antes y después del TACPH se realizó mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon o t de Student dependiendo de su distribución. Se analizó la dependencia entre variables a través de regresión lineal. Se estableció un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad de pacientes libres de actividad de la enfermedad (NEDA-3), libres de progresión de discapacidad por EDSS y libres de actividad inflamatoria por RMN.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 29.0 para el análisis de sobrevivencia y descriptivo de las variables.

#### 4. RESULTADOS

Se encontró un total de 24 pacientes sometidos a TACPH en el HE CMN La Raza que cumplieron con criterios de inclusión, de los cuales 2 pacientes presentaron criterios de eliminación al contar con un seguimiento posterior al TACPH menor a un año, por lo que se incluyó un total de 22 pacientes al análisis. Los pacientes fueron trasplantados desde el año 2000, siendo el primero de ellos trasplantado en marzo del 2000 y el último trasplantado en mayo 2019.

En la **Tabla 1** se presentan los datos clínicos y demográficos basales de los pacientes antes del TACPH. La media de edad fue 45.1 años (DE = 9.85), el 62.8% (n=15) fueron hombres y 31.8% fueron mujeres (n=7).

Dentro de los fenotipos de la enfermedad el 50% fueron EMSP (n=11), el resto EMRR en un 27.3% (n=6), y EMPP 22.7% (n=5) (gráfica). El 50% (n=11) cumplió criterios para EM altamente activa con base en los criterios establecidos previamente. La mediana de edad al diagnóstico de EM fue 24.5 años (RIC=25.7 a 31.5) con una mediana de años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el trasplante de 7 años con RIC de 8 años (4 a 12 años). Solo el 36.4% (n= 8) presentó una evolución de la enfermedad igual o menor a 5 años, siendo la más frecuente de 4 años en cinco pacientes.

Todos los pacientes recibieron algún TME previo al trasplante con una media de 2.8 (DE = 1.28) medicamentos. El 36% (n=8) de los pacientes uso 3 medicamentos previo al procedimiento y el 27% (n=6) recibió más de 3 medicamentos. El tratamiento más frecuentemente usado fue Interferón beta 8 millones en el 68% (n=15 pacientes), el segundo medicamento más frecuente usado fue Mitoxantrona en el 59% de los pacientes en algún momento (n=13) de su evolución. De los tratamientos monoclonales, solo un paciente uso Rituximab y dos pacientes usaron Natalizumab como TME previo al TACPH (Tabla 1).

La escala de discapacidad modificada de Kurtzke de los pacientes antes del trasplante presento una mediana de 6.5 RIC = 0.5 (6.7 a 7.0) con un mínimo de 3.0 en un paciente y un máximo de 7.5 presentes en dos pacientes.

La media de TAR antes del trasplante fue de 0.95 con un mínimo de 0.00 y un máximo de 5.0 con una desviación estándar de 1.3. La TAR en pacientes con EMRR la TAR presento una media de 0.66 con una desviación estándar de 0.732. El análisis imagenológico no fue posible, ya que no se contó con registro de los estudios de imagen antes del trasplante en el 40% (n=9) de los pacientes. De los estudios recabados solo tres pacientes (23%) presentaron lesiones activas en RMN antes del trasplante.

### **Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en el HE CMN La Raza**

El procedimiento realizado en la unidad de trasplante de HE CMN La Raza consta en movilización con Ciclofosfamida 4gr/m<sup>2</sup> dividido en 2 días, Filgastrim (5-10ug/kg/día) hasta cosecha y prednisona 1mg/kg días 1 a 10. Después se procedió a la selección y cosecha de CD34+ en banco de sangre de la unidad con medición de CD34+ por parte del servicio de hematología especial del HE CMN La Raza así como del banco de sangre del CMN La Raza.

Todos los pacientes fueron hospitalizados para la terapia de inducción la cual se realizó en todos los pacientes con el esquema de ciclofosfamida 50 mg/kg/ día por 4 días (dosis total de 200mg/kg) normalmente los días -5 a -2 y GAT 2g/kg/día por dos días. La inducción se acompañó de profilaxis contra infecciones fúngicas, virales y bacterianas durante la neutropenia. La profilaxis contra el virus de la varicela y Pneumocystis carinii continuó durante el seguimiento. El siguiente paso del procedimiento se realizó durante hospitalización con reinfusión de células CD34+. Se llevó monitoreo intrahospitalario durante el periodo de inmunosupresión con toma de laboratorios, estudios de imagen y realización de procedimientos al requerimiento de la respuesta clínica y eventos adversos.



**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes**

	<b>EMRR (n= 6)</b>	<b>EMSP (n= 11)</b>	<b>EMPP (n=5)</b>	<b>Total (n=22)</b>
Sexo femenino, No (%)	3 (30%)	4 (36.3%)	0	7 (31.8%)
Edad actual, media (DE)	49.3 (13.7)	42.7 (8.1)	45 (7.89)	45.1 (9.85)
Tiempo del diagnóstico de EM al TACPH, media (DE)	6.5 (3.19)	11.09 (8.17)	7.6 (3.0)	9.05 (6.4)
EDSS antes del TACPH, mediana (rango)	6.25 (4.8 a 6.5)	7.0 (6.5 a 7.0)	6.5 (6.5 a 7.0)	6.5 (6.5 a 7.0)
Esclerosis Múltiple altamente activa, n (%)	4 (66%)	7 (63%)	0	11 (50%)
<b>Numero de medicamentos previos, n (%)</b>				
1	3 (50%)	0	1 (20%)	4 (18.18%)
2	1 (16.6%)	2 (18.18%)	1 (20%)	4 (18.18%)
3	1 (16.6%)	5 (45.45%)	2 (40%)	8 (36.36%)
4	1 (16.6%)	1 (9%)	1 (20%)	3 (13.63%)
5	0	2 (18.18%)	0	2 (9%)
6	0	1 (9%)	0	1 (4.5%)
<b>Medicamento usado, número de pacientes</b>				
Ciclofosfamida	2	4	1	7 (31.81%)
Acetato de Glatiramer	2	4	1	7 (31.81%)
Interferón Beta 1B 8 Millones	1	10	4	15 (68%)
Interferón 12 Millones	1	3	2	6 (27.2%)
Interferón 6 Millones	3	5	0	8 (36.3%)
Mitoxantrona	2	9	2	13 (59%)
Ácido Micofenolato	0	1	0	1 (4.5%)
Natalizumab	0	0	2	2 (9%)
Fingolimod	1	1	0	2 (9%)
Rituximab	0	1	0	1 (4.5%)
Azatioprina	0	1	1	2 (9%)

*DE: Desviación estándar, EM: Esclerosis Múltiple, EMRR: Esclerosis Múltiple Recurrente remitente, EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva, TACPH: Trasplante Autólogo de Células Progenitoras Hematopoyéticas.*

## **Seguimiento**

El seguimiento post trasplante fue de una mediana de 85 meses RIC 75.5 (46 – 126), con un mínimo de 12 y máximo de 246. En años una mediana de 7.0 años con RIC= 3.75 A 10 años, solo un paciente perdió el seguimiento a la fecha del estudio, sin embargo cumplió con un mínimo de un año de seguimiento.

## **EDSS post trasplante**

Se tomó en cuenta el EDSS evaluado en la última visita de seguimiento como la medición post trasplante. El EDSS mínimo posterior al trasplante fue de 1.5, el máximo de 8.0, con una mediana de 6.5 y RIC= 2.8 (3.75 A 6.5).

En el análisis de comparación, las pruebas de normalidad mostraron una distribución libre en la prueba de Shapiro-Wilk (Menos de 50 pacientes analizados) por lo que se usó la prueba de rangos con signos de Wilcoxon. El análisis de diferencia de medianas mostró una diferencia significativa  $p=0.013$  entre la mediana en puntaje de EDSS antes del trasplante y la mediana de EDSS después del trasplante.

En cuanto al cambio o mejoría del puntaje de EDSS, el 55% (n=12) presento una mejoría en el puntaje con una mediana de -1.0 RIC 3.38 (-3.87 a -0.5). El 31.8% (n=8) no mostró cambio en el puntaje y tres pacientes (13.6%) mostraron incremento o progresión de discapacidad. El 22.7% (n = 5) mostró una mejoría de medio punto en la escala siendo esta la disminución en puntaje más frecuente. El 31.8% (n=7) mejoro un punto o más en la escala, siendo el máximo de 4.5 puntos en un paciente y 4.0 puntos de mejoría en dos pacientes respecto a su puntaje en la escala antes del trasplante.

De los pacientes con EMSP la mediana de mejoría del EDSS fue de -0.5 RIC 0.5 (-1.0, -0.5) de EDSS. La mejoría del puntaje de EDSS en los pacientes con EMRR fue de una media de -03.37 con una DE 0.94, un mínimo de mejoría de -2.0 y un máximo de mejoría de -4.0. Los pacientes con EMPP no mostraron una disminución en el puntaje de EDSS después del trasplante.

## Recaídas clínicas

Cinco de los pacientes estudiados presentaron recaídas posterior al trasplante, en la **Tabla 2** se muestran los meses que cursaron libres de recaídas clínicas.

**Tabla 2. Características de los pacientes con recaídas clínicas después del TACPH.**

<b>Paciente que curso con recaída de la enfermedad.</b>	<b>Fenotipo</b>	<b>EDSS Basal</b>	<b>Meses libres de recaídas</b>
<b>1</b>	EMSP	6.5	128
<b>2</b>	EMRR	6.5	35
<b>3</b>	EMRR	5.5	51
<b>4</b>	EMSP	6.5	126
<b>5</b>	EMSP	6.5	78

*EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad, EMRR: Esclerosis Múltiple Recurrente remitente, EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.*

## Tasa Anual de Recaídas (TAR)

Se calculó la tasa anual de recaídas basándonos en el total de recaídas entre el tiempo de seguimiento total de los pacientes. La mediana de la TAR post trasplante media fue de 0.00 con un RIC = 0.02 (0.00 A 0.022). En el análisis de contraste de hipótesis se usó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon al ser una variable de libre distribución. La diferencia de medianas fue estadísticamente significativa  $p=0.001$  entre la mediana de la TAR antes del trasplante y la TAR después del trasplante.

## **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

No se consiguió el estudio de RMN antes del trasplante en 9 pacientes (40%); de los 13 pacientes analizados con estudio antes del trasplante, tres mostraron lesiones activas en RMN gadolinio positivas, los tres con fenotipo de EMSP. Posterior al trasplante todos los pacientes contaron con estudio de RMN antes de la última visita de seguimiento. Dos pacientes presentaron nuevas lesiones activas: uno gadolinio positivo y el otro paciente con incremento en número de lesiones en secuencia T2. Ambos de los pacientes con nuevas lesiones en RMN fueron EMRR altamente activa.

En la diferencia de medianas, se usó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon la cual no mostró diferencia significativa entre el número de lesiones en RMN antes del trasplante y después con una  $p=0.461$ .

## **Tratamiento Modificador de la Enfermedad después del trasplante**

Después del trasplante, dos pacientes (9%) reiniciaron TME ante recaídas clínicas e incremento de lesiones en RMN, el resto de los pacientes continuaron sin TME hasta última visita de seguimiento. En cuanto a la diferencia de medias, usando la prueba de t de Student para muestras emparejadas se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la media de TME antes del trasplante y después del mismo con una  $p<0.001$ ,  $t=9.22$ .

No se realizó análisis de regresión lineal ante el escaso número de pacientes y la ausencia de significancia en análisis univariado.

## **Sobrevida libre de actividad de la enfermedad NEDA-3 (recaídas, progresión y de actividad de la enfermedad)**

La supervivencia libre de recaídas clínicas a la fecha de última consulta del seguimiento se logró en el 77.3% de los pacientes con una media de supervivencia sin recaídas de 195.4 meses (142-248) (**Figura 1**).

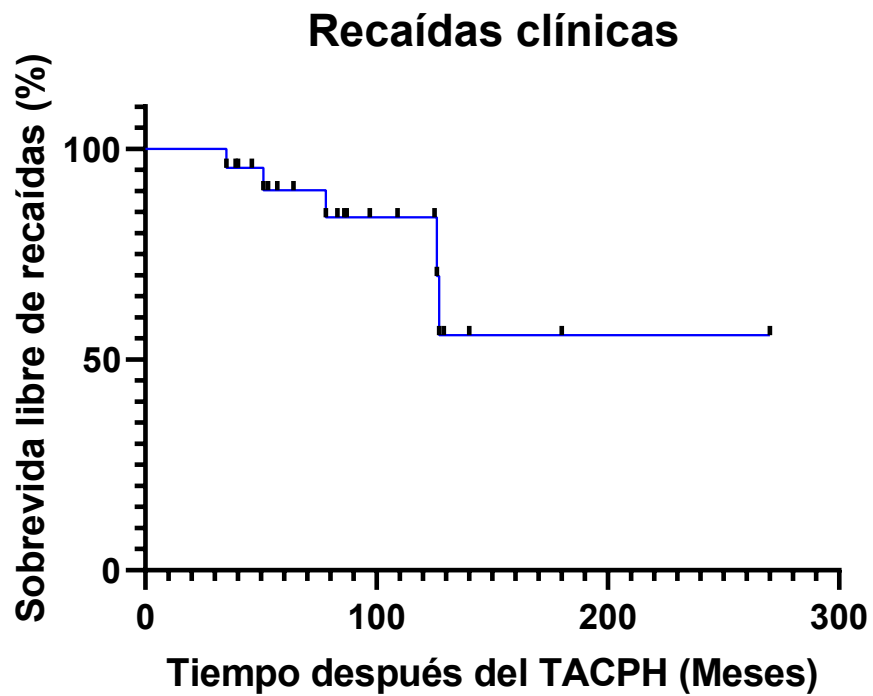
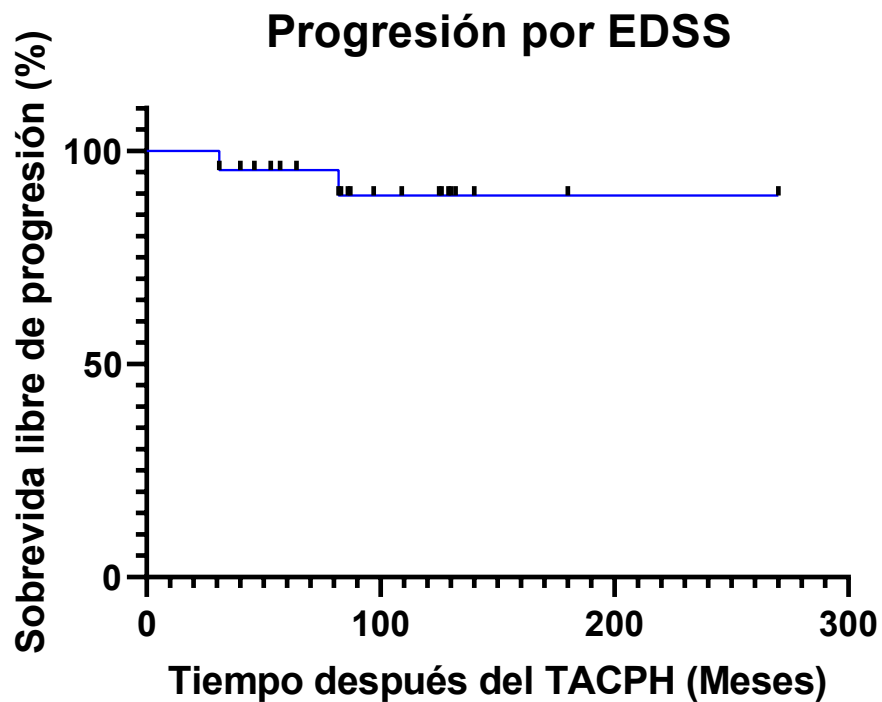


Figura 1. Análisis de sobrevida de Kaplan–Meier para tiempo libre de recaída en meses hasta fecha de último seguimiento.

La supervivencia libre de progresión de discapacidad por EDSS se vio en 90.9% de los pacientes al tiempo del último seguimiento con una media de tiempo libre de progresión de 247.9 meses (218 - 276) (**Figura 2**).



**Figura 2.** Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para tiempo libre de progresión por incremento en puntaje en escala de EDSS en meses hasta fecha de último seguimiento.

La supervivencia libre de actividad en RMN se vio en el 90.9% de los pacientes desde el trasplante a la fecha de último seguimiento. Dos pacientes presentaron actividad por RMN uno con lesiones captantes de gadolinio y el otro con incremento en número de lesiones en T2; el primero a los 28 meses después del trasplante y el segundo 129 meses. Ambos pacientes presentaron recaídas clínicas y reiniciaron TME (**Figura 3**). La media de tiempo libre de actividad por RMN después del trasplante en el total de los pacientes fue de 222 meses (163-281).

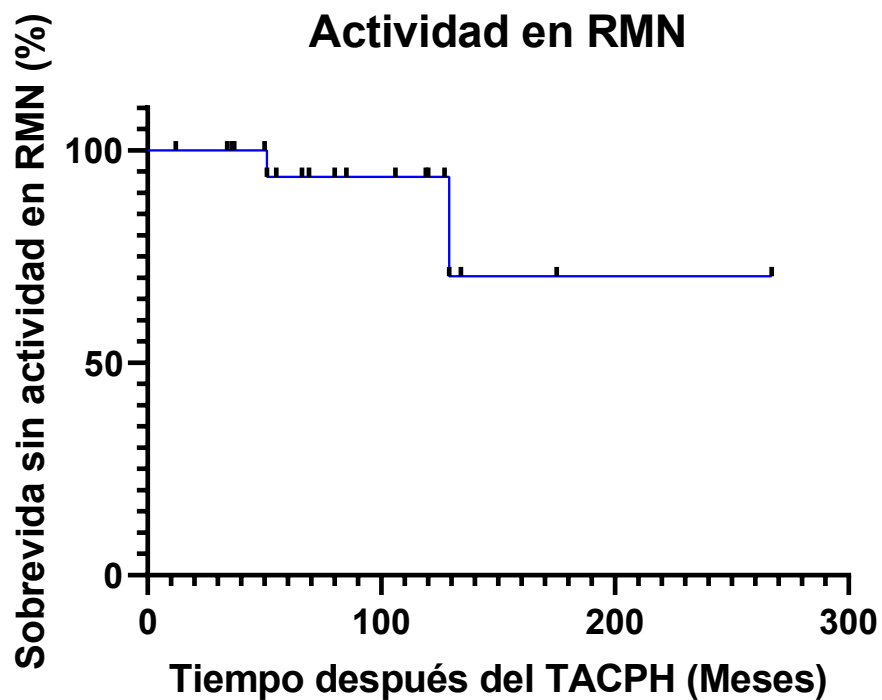


Figura 3. Análisis de sobrevida de Kaplan–Meier para tiempo libre actividad por RMN en meses hasta fecha de último seguimiento.

El estado de NEDA-3 (libre de actividad de la enfermedad) se mantuvo en el 72.7% de los pacientes (N=16) hasta la fecha de última consulta de seguimiento, con una media de tiempo con NEDA 3 de 187 meses (134 – 240) (**Figura 4**). La causa más prevalente de actividad fue recaídas clínicas en cinco pacientes, de los cuales uno se asoció con progresión de discapacidad.

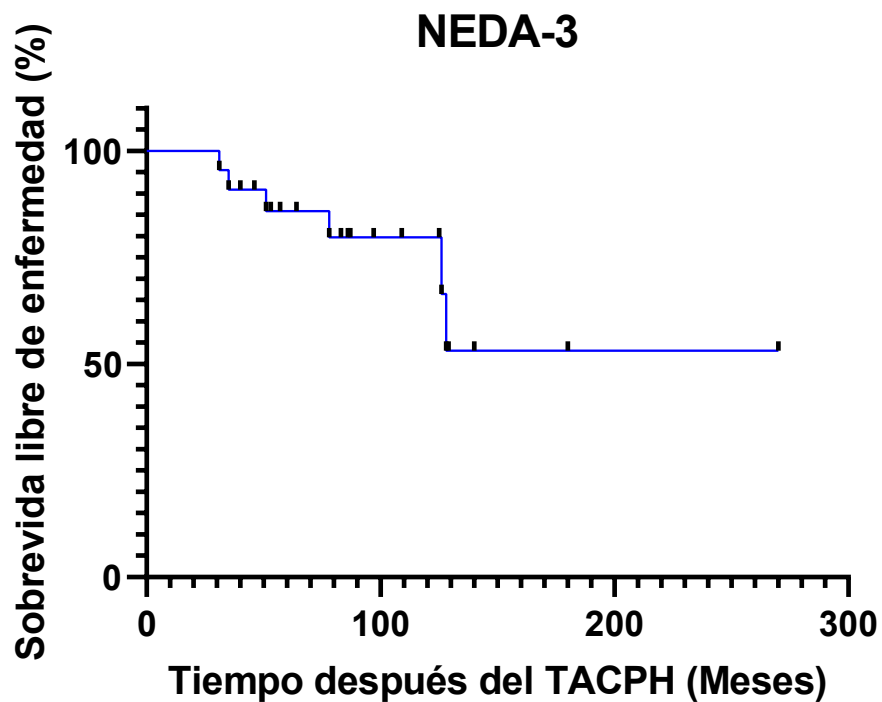
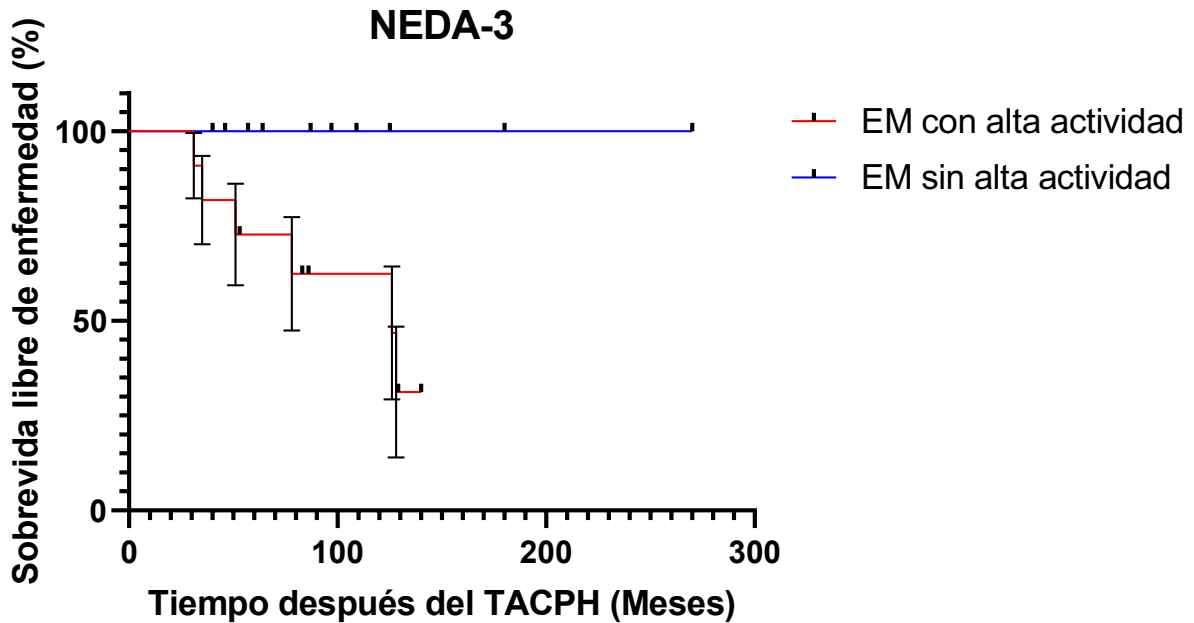


Figura 4. Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para tiempo libre evidencia de actividad de la enfermedad por NEDA-3 (Actividad en RMN, recaídas clínicas y progresión de discapacidad por EDSS) en meses hasta fecha de último seguimiento.

Se identificó al estado de alta actividad como un posible factor determinante en la supervivencia libre de actividad de la enfermedad (NEDA-3) basado en el análisis de Log-Rank (31.1% Vs. 100%,  $p < 0.023$ , Chi-cuadrada 5.2) (**Figura 5**). Con una mediana de supervivencia en los pacientes con alta actividad de 126 meses.





**Figura 5. Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para tiempo libre evidencia de actividad de la enfermedad por NEDA-3 (Actividad en RMN, recaídas clínicas y progresión de discapacidad por EDSS) comparando pacientes con alta actividad y los que no (Log-rank: 31% vs 100%,  $p=0.0226$ , Chi cuadrada = 5.201).**

Tomando en cuenta solo a los pacientes que cumplieron con mínimo cinco años de seguimiento que resulta en el 68% de los pacientes ( $n=15$ ). La supervivencia libre de recaídas se mantuvo en el 86.6% de los pacientes al final de los cinco años y el estado de NEDA-3 se logró igualmente en el 86.6% ( $n=13$ ) de los pacientes. Solo dos pacientes presentaron recaídas clínicas y uno de ellos progresión de discapacidad después de una recaída clínica dentro de los primeros cinco años de seguimiento. De los 13 pacientes que se mantuvieron con estado de NEDA-3 a los cinco años, dos presentaron recaídas después de este tiempo, conservando el estado sin evidencia de actividad de la enfermedad por 128 y 78 meses respectivamente. Solo un paciente de los 15 pacientes presentó progresión de discapacidad por incremento en puntaje de la escala EDSS dentro de los primeros cinco años posterior al trasplante.

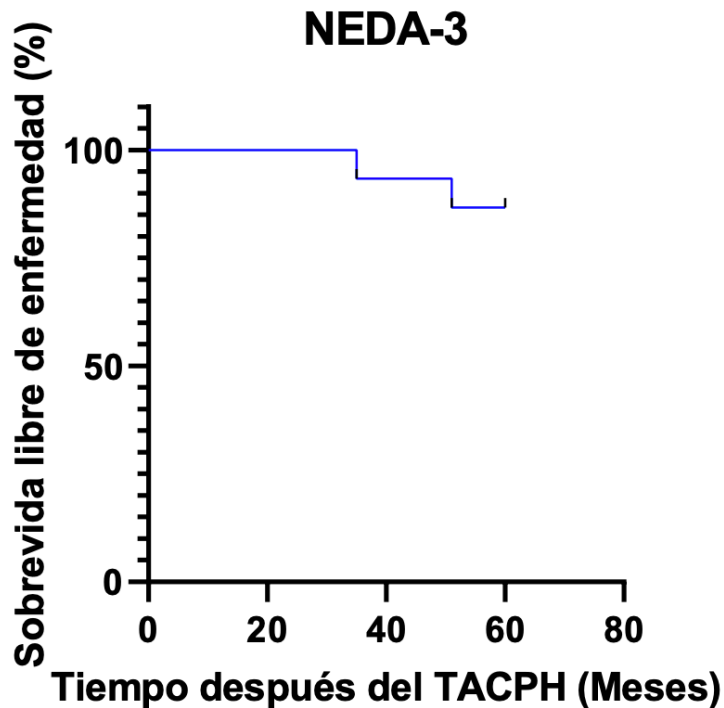


Figura 6. Análisis de sobrevida de Kaplan–Meier para tiempo libre evidencia de actividad de la enfermedad por NEDA-3 (Actividad en RMN, recaídas clínicas y progresión de discapacidad por EDSS) en meses hasta los 5 años después del TACPH.

### Eventos adversos

No se identificó mortalidad asociada durante el seguimiento. Sin embargo, destaca que en la unidad ocurrió una muerte asociada a TACPH en una paciente con el diagnóstico trastorno dentro del espectro de la neuromielitis óptica por lo que no fue considerada en el análisis de mortalidad.

Eventos durante hospitalización constaron principalmente en fiebre e infecciones nosocomiales, así como cistitis hemorrágica ante infección por virus de Poliomavirus BK. Dentro de los primeros 100 días después del trasplante destaca un episodio de sinusitis que amerito tratamiento antibiótico, un caso con infección por Citomegalovirus que amerito tratamiento y epilepsia en un paciente quien cursa tratamiento anticonvulsivo mono farmacológico. Durante el seguimiento se identificó una paciente con amenorrea, diagnosticada con falla ovárica prematura e infertilidad en seguimiento por ginecología y obstetricia. Otro paciente se diagnosticó con Linfoma No Hodgkin 5 meses después del trasplante.

## 5. DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo analizó a los pacientes que fueron trasplantados en un centro único de tercer nivel de la ciudad de México en un periodo de 20 años. El estudio mostró que el TACPH es una modalidad terapéutica efectiva para los pacientes con EM en formas recurrentes y progresivas de la enfermedad al conferir un tiempo de supervivencia libre de la enfermedad importante sin el uso de TME asociado a un buen perfil de seguridad.

Todos los pacientes estudiados cumplieron con un seguimiento mínimo de un año, este mínimo visto solo en un paciente; la gran parte de los pacientes (68%) cumplieron con un seguimiento mínimo de 5 años y una mediana de seguimiento fue de 7 años (85 meses). Otros estudios retrospectivos muestran un seguimiento en su mayoría menor a este (42)(51)(52). La serie de casos con 145 pacientes por Burt et al. Realizo un análisis en pacientes con una mediana de 2 años de seguimiento después de la implementación de TACPH con esquema no mielo ablativo usando ciclofosfamida y timoglobulina en 129 pacientes (53). Una cohorte retrospectiva más reciente por Muraro et al, incluyó 281 pacientes de 25 centros en diferentes países con una mediana de seguimiento de 6.6 años siendo esta la cohorte retrospectiva con el mayor seguimiento y número de pacientes (54).

Dentro de las características de la enfermedad de los pacientes estudiados, destaca que la mayoría (50%) tuvieron el fenotipo de EMSP. Esto pone un mayor énfasis sobre la progresión de discapacidad por incremento de EDSS sobre recaídas clínicas en la mitad de esta población en específico, siendo este parámetro de desenlace de la enfermedad el que menos se ha visto respondedor al TACPH como se analizara a a continuación. Otras características importantes para resaltar son aquellas consideradas de mal pronóstico para la enfermedad las cuales fueron prevalentes en esta serie, como lo son el sexo masculino (62%), el EDSS basal con una mediana de 6.5 antes del TACPH, el uso de varios TME previos con una media de 2.9 medicamentos y una enfermedad con criterios de ser altamente activa en el 50%.

En la cohorte mencionada previamente por Muraro et al, se vio una proporción de fenotipos similar a esta serie al tener un gran número de pacientes con EMSP, visto en el 66.2% (n=186). La inclusión de formas progresivas de la enfermedad en ese estudio inició una pauta a identificar factores determinantes de respuesta clínica entre los pacientes trasplantados. En su análisis univariado y multivariados de los factores que influyeron en la supervivencia libre de progresión de EM se encontró al fenotipo de EMRR como favorable sobre el fenotipo de EMRR con un OR de 2.25 (IC 95% 1.26-4.01), y al número de TME previos con dos medicamentos o menos favorable sobre tres medicamentos con un OR 1.56 (IC 95% 1.04-2.34) (54). En nuestro estudio no se encontró significancia estadística de algún fenotipo sobre otro para la supervivencia libre de progresión, recaídas o NEDA-3 y no se pudo realizar un análisis multivariado ante la poca muestra de pacientes y la falta de significancia estadística en el análisis univariado.

La respuesta clínica con ausencia de progresión de discapacidad por incremento en escala de EDSS se vio en el 90% del total de nuestros pacientes. Los pacientes que cumplieron con mínimo 5 años de seguimiento, solo uno presentó progresión de la discapacidad durante ese periodo de tiempo. Otros estudios retrospectivos muestran supervivencia libre de progresión del 33% (95% CI, 24%-42%) a los 5 años después del TACPH (54); en un 87% a los cuatro años en la serie de Burt et al. con 28 pacientes de EMSP de un total de 151 pacientes (53).

En los ensayos clínicos de brazo único, el estudio por Shevchenko et al. que incluyó pacientes con EMSP mostró supervivencia libre de progresión en el 82% a los cinco años (95% CI, 71.2%-89.1%) en los pacientes con un EDSS basal de 1.5-3.0 (55); un EDSS basal mucho menor al encontrado en nuestra serie.

Otro aspecto importante y valorado en otras series retrospectivas es el efecto que tiene el TACPH en la mejoría de la discapacidad medida por disminución en puntajes de la escala EDSS y no solo en el detener su deterioro. Este fenómeno puede estar en relación al efecto de la intervención en el complejo proceso degenerativo de progresión independiente de recaídas clínicas, especialmente en

los pacientes con EMSP. Nuestra serie encontró una mediana de mejoría del puntaje EDSS de -0.5 RIC 0.5 (-1.0, -0.5) en pacientes con EMSP en contraste con nuestros pacientes de EMRR que mostraron una media de -03.37 después del trasplante. Ante esta notable mejoría en los pacientes con EMRR sobre los de EMSP. Otra posible causa para la disminución del puntaje puede ser por un EDSS basal incrementado asociado a una recaída clínica previa, especialmente si fue un determinante en la decisión para realizar el TACPH; y la mejoría sea por la resolución de la recaída clínica solamente y no del efecto del TACPH en la enfermedad.

En el estudio por el Dr. Burt en el 2015 cuyo objetivo principal fue el cambio en puntaje de discapacidad; incluyó una gran proporción de pacientes con EMRR sobre formas progresivas. Encontró una mejoría significativa en el puntaje de EDSS de una mediana de 4.0 antes del TACPH a 2.5 (RIC 1.9 a 4.5) cuatro años posterior al procedimiento en 36 pacientes (53). Nuestros hallazgos están en línea con los de este estudio a pesar de nuestro escaso número de pacientes, lo que podría sugerir un potencial de esta línea de tratamiento para revertir discapacidad y no solo detener su progresión, algo no visto en la mayoría de TME aprobados para EM.

Las recaídas clínicas de la enfermedad se comportó de una manera similar al encontrado en la literatura, con una supervivencia libre de recaídas en el 77.3% en el total de los pacientes y en el 86.6% de los pacientes que cumplieron un seguimiento mínimo de cinco años.

En el estudio Sueco por Burman et al, una serie retrospectiva en la que incluyeron 40 pacientes con EMRR, encontraron que a los cinco años el 87% de los pacientes cursaron libres de recaídas con una TAR de 0.03 post TACPH y una supervivencia libre de enfermedad o NEDA-3 del 68% (51). La TAR de los pacientes de nuestro estudio después del TACPH cambió significativamente con una mediana de 0.00, y en el análisis de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, la diferencia de medianas fue estadísticamente significativa  $p= 0.001$  entre la mediana de la TAR antes del trasplante y la TAR después del trasplante lo que se correlaciona con el

número de recaídas clínicas en nuestra serie y lo encontrado previamente en otros estudios evidenciando el potencial terapéutico de la intervención en los fenotipos recurrentes y remitentes de la enfermedad.

Un factor importante a establecer de esta serie es el tipo de esquema de inducción usado. Se usó un esquema de inducción no mielo ablativo de baja intensidad con ciclofosfamida y ATG; este mismo esquema se usó en el ensayo clínico MIST por el Dr. Burt et al. donde se comparó con otros TME (con excepción de Ocrelizumab o Natalizumab). El objetivo principal fue la medición de progresión la cual incremento en solo en 3 pacientes del grupo de trasplante contra 34 del grupo de TME, estableciendo efectividad para disminución la progresión de la enfermedad (45). Otro estudio más reciente donde se implementó el mismo esquema de inducción y se contrastó con otros de mayor intensidad es el estudio por Boffa et al. Se usaron esquemas de inducción con diferente intensidad en un total de 210 pacientes, en su mayoría EMRR (58%); encontraron que el esquema BEAM-ATG, un esquema inductivo de intensidad moderada, estuvo independientemente asociado a un menor riesgo de perder el estado de NEDA-3 (OR 0.27 [95% CI 0.14–0.50], p .0001), así como de tener menos recaídas y actividad en RMN (56). En contraste, sus pacientes con EMSP no mostraron diferencia en la regresión de Cox para desenlaces clínicos entre el esquema BEAM-ATG y él los esquemas basados en ciclofosfamida.

Nuestros pacientes con mayor grado de actividad inflamatoria fueron los que mostraron actividad después del TACPH siendo el único factor pronostico encontrado para volver a mostrar actividad de la enfermedad o perder el estado de NEDA-3, tomando en cuenta la limitación del análisis de Log-Rank para atribuir riesgo. Por lo que en línea a lo encontrado por Boffa et al, los pacientes de EMRR con alta actividad de la enfermedad y falla a varios medicamentos podrían ser mejores candidatos a esquemas de mayor intensidad y eficacia como BEAM ATG; y los pacientes con formas progresivas activas, comorbilidades asociadas y mayor susceptibilidad tóxica a esquemas de mayor eficacia, podrían ser mejores candidatos para esquemas de inducción de baja intensidad.

Dentro de los eventos adversos asociados al procedimiento dentro de los primeros 100 días destacaron infecciones hospitalarias asociadas a neutropenia reportada en varias series y propias del procedimiento. Destaca la presencia de un paciente con epilepsia de nuevo diagnóstico no atribuida a convulsiones sintomáticas agudas y que actualmente se encuentra en seguimiento y tratamiento con medicamentos anticrisis. Ante la alta carga de lesiones no activas en RMN, implica probablemente deafferentación cortical como mecanismo del proceso epileptogenico, un proceso no ajeno a los pacientes con EM y alta carga de lesiones.

Dentro del seguimiento y después de los primeros 100 días se presentó un caso de amenorrea diagnosticada con falla ovárica prematura, siendo este el único caso en la serie. En el estudio de Kvistad et al, se reportó una falla ovárica prematura confirmada en 2 pacientes de los 30 pacientes de la serie en un esquema con ciclofosfamida similar al usado en nuestro estudio (52). En otro estudio con seguimiento a largo plazo de fertilidad embarazo en enfermedades autoinmunes después del TACPH usando un esquema de inducción con ciclofosfamida y ATG informó que tres de nueve pacientes desarrollaron amenorrea permanente después del trasplante (57). Como este estudio, otras publicaciones han mostrado que la amenorrea permanente es un problema relativamente frecuente después del trasplante. Nuestra serie no mostró mayor número de pacientes afectados posiblemente en relación a la escasa cantidad de pacientes y por el gran número de pacientes masculinos sobre femeninos. En esta serie se presentó un solo caso con neoplasia de nueva aparición, la serie de Casanova et al. tuvo tres casos nuevos de tumores sólidos (63), y Muraro et al. presentaron 3 casos de síndrome mielodisplásico y 6 casos de tumores sólidos (54).

No se encontró mortalidad relacionada al trasplante ni a otras causas en esta serie; esto lo atribuimos al esquema de inducción no mieloablativo de baja intensidad usado, la ausencia de comorbilidad en los pacientes y la experiencia clínica que tiene el HE CMN La Raza en la realización del procedimiento. La ausencia de mortalidad se ha reportado en otros estudios retrospectivos, incluyendo aquellos que incluyeron formas progresivas de la enfermedad las cuales se asocian a mayor

comorbilidad (51),(58). Una característica relevante en nuestro estudio referente a la sobrevida es el tiempo de seguimiento de los pacientes, lo que nos permite inferir un pronóstico a largo plazo. El estudio de Muraro et al. con una mediana de seguimiento mayor a 6 años, reportaron dos defunciones después de los primeros 100 días en el subgrupo de 46 pacientes que se sometieron a un esquema de baja intensidad igual al nuestro (54). Y en el estudio de Boffa et al. las tres defunciones encontradas fueron en el grupo de pacientes con el esquema de BEAT-ATG, ninguna asociada al esquema con ciclofosfamida (56).

Existen varias publicaciones por grupos internacionales con recomendaciones sobre el uso de TACPH en EM. La asociación nacional de EM y la asociación americana para trasplante de sangre y medula ósea recomiendan el uso de TACPH en pacientes con formas recurrentes y remitentes de la enfermedad, con actividad inflamatoria a pesar de TME de alta eficacia previo, y en pacientes menores de 50 años, con una duración de la enfermedad de menos de 10 años. Basándonos en el estudio por Boffa et al. los pacientes con EMRR altamente activa, el esquema BEAT-ATG podría mostrar mayor beneficio en mejorar el desenlace de la enfermedad. Nuestra serie y varias otras muestran beneficio del TACPH en pacientes con EMSP y actividad inflamatoria. En el sector público de nuestro país existe una escasez de disponibilidad terapéutica para pacientes que llegan a una forma secundaria progresiva, por lo que el TACPH con un esquema de baja intensidad podría ser una opción en estos pacientes al asociarse a una disminución en la progresión de la discapacidad con un perfil de seguridad aceptable.

Nuestro estudio contó con varias limitaciones como es su naturaleza retrospectiva, la falta de registro de estudios imagenológicos previo al trasplante, lo que no permitió su análisis comparativo y el escaso número de pacientes. Dentro de sus fortalezas está la evaluación clínica semestral y anual que se llevó en la misma institución por el mismo personal con evaluación imagenológica frecuente. El tiempo de seguimiento también es una de las características a resaltar, siendo mayor a 5 años en la mayoría de los pacientes.



## **6. CONCLUSIONES**

Este estudio retrospectivo de análisis de pacientes trasplantados en un centro único mostró que el TACPH usando un esquema de infección de baja intensidad es una terapia efectiva al disminuir la actividad de la enfermedad a largo plazo, incluyendo progresión de la discapacidad en pacientes con EMSP asociado a un buen perfil de seguridad a largo plazo cuando se realiza en centros con experiencia.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 11;378(2):169–80. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401483>
2. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar 1;18(3):269–85.
3. Ramagopalan S v, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):727–39.
4. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018 Dec 1;141(12):3482–8.
5. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*. 2006 Mar 2;354(9):942–55.
6. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb 1;80(2):182–7.
7. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, Filippi M. A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1538–42.
8. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183–93.
9. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 7;15(9):545–58.
10. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Apr;8(4):a029025.
11. Kitz A, Singer E, Hafler D. Regulatory T Cells: From Discovery to Autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Dec;8(12):a029041.
12. Jelcic I, al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell*. 2018 Sep;175(1):85-100.e23.
13. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jan 29;338(5):278–85.

14. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(5):1175–89.
15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
16. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Feb 1;19(2):188–98.
17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
18. Gallien P, Gich J, Sánchez-Dalmau BF, Feneberg W. Multidisciplinary Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Eur Neurol*. 2014;72(s1):20–5.
19. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765.
20. Bross M, Hackett M, Bernitsas E. Approved and Emerging Disease Modifying Therapies on Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 17;21(12):4312.
21. Milo R, Korczyn AD, Manouchehri N, Stüve O. The temporal and causal relationship between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Jul 4;26(8):876–86.
22. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
23. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2021 Apr;10(6):495–507.
24. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020 Feb 1;77(2):184.
25. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2018 Jun;31(3):233–43.

26. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2019 Oct;18(10):973–80.
27. Edan G, le Page E. Induction Therapy for Patients with Multiple Sclerosis: Why? When? How? *CNS Drugs*. 2013 Jun 9;27(6):403–9.
28. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329–33.
29. Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Apr;2(2):65–7.
30. Kappos L, de Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016 Sep 19;22(10):1297–305.
31. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215–24.
32. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Aug 23;50(8):1037–56.
33. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct 5;54(10):1525–52.
34. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 2017 Dec 26;1(27):2742–55.
35. Jessop H, Farge D, Saccardi R, Alexander T, Rovira M, Sharrack B, et al. General information for patients and carers considering haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for severe autoimmune diseases (ADs): A position statement from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), the EBMT Nurses Group, the EBMT Patient, Family and Donor Committee and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jul 31;54(7):933–42.
36. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72(1):215–28.

37. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr 23;13(4):244–56.
38. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb 26;55(2):283–306.
39. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefosky D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):244–53.
40. Krasulová E, Trněný M, Kozák T, Vacková B, Pohlreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010 Jun 29;16(6):685–93.
41. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single-center experience. *Neurology*. 2011 Mar 22;76(12):1066–70.
42. Mancardi G, Sormani M, di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Jun 29;18(6):835–42.
43. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):981–8.
44. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2017 Feb 28;88(9):842–52.
45. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):165.
46. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Leon-Peña AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in

patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol*. 2019 Nov 15;198(3):351–8.

47. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jul 16;13(7):391–405.
48. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1117–26.
49. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329–37.
50. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
51. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1116–21.
52. Kvistad SAS, Lehmann AK, Trovik LH, Kristoffersen EK, Bø L, Myhr KM, et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Dec 13;26(14):1889–97.
53. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2015 Jan 20;313(3):275.
54. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):459.
55. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kartashov A v., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp Hematol*. 2012 Nov;40(11):892–8.
56. Boffa G, Massacesi L, Inglese M, Mariottini A, Capobianco M, Moiola L, et al. Long-term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Feb 23;96(8):e1215–26.

57. Massenkeil G, Alexander T, Rosen O, Dörken B, Burmester G, Radbruch A, et al. Long-term follow-up of fertility and pregnancy in autoimmune diseases after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Rheumatol Int.* 2016 Nov 13;36(11):1563–8.
58. Casanova B, Jarque I, Gascón F, Hernández-Boluda JC, Pérez-Miralles F, de la Rubia J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurological Sciences.* 2017 Jul 10;38(7):1213–21.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1: Hoja de recolección de datos:

Nombre: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico de \_\_\_\_\_ Años con Dx. \_\_\_\_\_

EM: \_\_\_\_\_ De EM: \_\_\_\_\_

Cumplió con criterios para esclerosis múltiple altamente activa antes de la realización del TACPH?

Si ( )

No ( )

Numero de tratamientos modificadores de la enfermedad usados previo al TACPH

Cero o ninguna ( )

Una ( )

Dos ( )

Tres o más ( )

Fenotipo de la enfermedad en base a ultima clasificación

EMRR ( )

EMSP ( )

EMPP ( )

Puntaje en escala de EDSS antes de la realización del TACPH: \_\_\_\_\_

Numero de lesiones activas en RMN previo a la realización de TACPH: \_\_\_\_\_

#### **Variables después de la realización del TACPH**

Recaídas clínicas desde la realización del TACPH:

Cero o ninguna ( )

Una ( )



Dos ( )  
Tres o más ( )

Puntaje en escala de EDSS después de la realización  
del TACPH: \_\_\_\_\_

Cumplió con criterios para progresión de la enfermedad después del  
TACPH?

Si ( )  
No ( )

Numero de lesiones activas en RMN previo a la realización de  
TACPH: \_\_\_\_\_

Paciente cumplió con criterios para remisión de la enfermedad ( NEDA 3) después de la  
realización

Del TACPH?

Si ( )  
No ( )

Tasa anual de recaída después del  
TACPH: \_\_\_\_\_

### **Efectos adversos al TACPH**

Presento algún evento adverso después de la realización del  
TACPH? \_\_\_\_\_

El paciente aún vive después de la realización del  
TACPH?

Si ( )  
No ( )

Causa de defunción en caso de fallecimiento del  
paciente: \_\_\_\_\_

Fecha de la realización del TACPH: \_\_\_\_\_

Años de supervivencia después de la realización del  
TACPH: \_\_\_\_\_

Presento algún evento adverso durante la realización del procedimiento o durante la hospitalización alrededor al procedimiento?

---

Alteraciones bioquímicas significativas después de la realización del TACPH: \_\_\_\_\_

## **Anexo 2. Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke**

### **Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación Escala Funcional (FS)**

#### **Piramidal**

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia **moderada**.
- **6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.**
- **7. cuadriplejía.**

#### **Cerebelo**

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

#### **Tronco del encéfalo**

- 1. Normal.
- 2. Solamente signos.
- 3. Nistagmos moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada **incapacidad por otros pares.**

- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

### **Sensibilidad**

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o garfeasteis en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

### **Vejiga e intestino**

#### **Vejiga**

- 1. Función normal.
- 2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
- 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
- 4. incontinencia < semanal.
- 5. incontinencia > semanal
- 6. incontinencia diaria.
- 7. catéter vesical.

#### **Intestino**

- 1. Función normal.
- 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia
- 3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
- 4. incontinencia < semanal.
- 5. incontinencia > semanal pero no diario
- 6. Ningún control intestinal
- 7. Grado 5 intestinal mas grado 5 de disfuncion vesical.

#### **Visión**

- 1. Normal.
- 2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.

- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

### **Funciones mentales**

- 1. Normal.
- 2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación edss).
- 3. Ligera alteración cognitiva.
- 4. Moderada alteración cognitiva.
- 5. Marcada alteración cognitiva.
- 6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

### **Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.