



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION 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

TESIS

“ÍNDICE DE ANTICUERPOS ANTI-VJC EN SUERO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE
TRATADOS CON FINGOLIMOD .”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

PRESENTA

DRA. ANAHÍ MONTSERRAT CASTRO GUERRA

ASESOR DE TESIS:

DRA. LETICIA MARTHA HERNÁNDEZ JUÁREZ
DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Leticia Martha Hernández Juárez
Titular del Curso Universitario de Neurología
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Luis Enrique Molina Carreón
Asesor de tesis

Dra. Anahí Montserrat Castro Guerra
Médico Residente de la Especialidad en Neurología
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

No. de Registro:
R-2019-3501-088



ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	33

ABREVIATURAS

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

CMN: Centro Médico Nacional

DE: Desviación Estandar

DO: Densidad Óptica

EFNL: Exploración Física Neurológica

EM: Esclerosis múltiple

EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad

IRM: Imagen de Resonancia Magnética

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

TAR: Tasa Anual de Recaídas

TME: Tratamiento modificador de la enfermedad

VJC: Virus Jonh Cunninham

VJC-Ab: Anticuerpos contra Virus Jonh Cunninham

RESUMEN

Título. “Índice de anticuerpos anti-VJC en suero de pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con fingolimod .”

Métodos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, se evaluaron los cambios en la serología del índice VJC-ab previo y posterior al tratamiento con Fingolimod en pacientes con diagnóstico de EM RR, del servicio de Neurología clínica del CMN La Raza, tratados con Fingolimod (enero del 2012 a enero 2019) además se determinó la asociación de dicho índice con la EDSS, el número de recaídas y los cambios en IRM. Análisis estadístico: estadística descriptiva, prueba T Student, regresión lineal.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes (57.14% hombres y 42.86% mujeres). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los valores del índice de anticuerpos anti-JCV pre y post tratamiento con fingolimod ($p=0.3144$). Se evaluaron también los parámetros clínicos y de IRM pre y post tratamiento con Fingolimod, la EDSS disminuyó de manera estadísticamente significativa así como el número de recaídas y el valor promedio de recaídas por año pre y post tratamiento, no así los parámetros de actividad detectados por IRM. No hubo asociación entre los valores de índice de VJC-ab y los parámetros clínicos y de IRM pre y post tratamiento con Fingolimod.

Conclusión: En pacientes con EM RR, que se encuentran en tratamiento con Fingolimod los valores del índice de VJC-ab, no presentaron cambios significativos en relación con una determinación basal previo al inicio de este.

Palabras clave: índice de anticuerpos del VJC, Fingolimod, Virus John Cunningham, esclerosis múltiple.

ABSTRACT

Title. "Anti-JCV antibody index levels in multiple sclerosis patients treated with fingolimod."

Methods. An observational, descriptive, longitudinal study was performed, changes in the serology of the JCV-ab index before and after treatment with Fingolimod were evaluated in patients with diagnosis of Multiple Sclerosis RR of the National Medical Center "La Raza" Neurology Department, treated with Fingolimod (January 2012 to January 2019) also we determinate index correlation with Kurtzke expanded disability status scale, (EDSS) the number of relapses and the changes in MRI were also determined. Statistical analysis: descriptive statistics, Student T test, linear regression.

Results: 28 patients were included (57.14% men and 42.86% women). There was no statistically significant difference in the values of the anti-JCV antibody index before and after treatment with fingolimod ($p = 0.3144$). The clinical and MRI parameters were also evaluated before and after treatment with Fingolimod, the EDSS decreased statistically significantly as well as the number of relapses and the average value of relapses per year before and after treatment, but not the activity parameters detected by MRI

There was no association between the JCV-ab index values and the clinical and MRI parameters pre and post treatment with Fingolimod.

Conclusion: In patients with MS RR, who are under treatment with Fingolimod, the values of the JCV-ab index did not show significant changes in relation to a baseline determination prior to the onset of this.

Keywords: JCV antibody index, Fingolimod, John Cunningham Virus, multiple sclerosis.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Introducción

La esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del sistema nervioso central (SNC), que afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo.

Los síndromes típicos en la presentación incluyen, entre otros, pérdida visual monocular debida a neuritis óptica, debilidad de las extremidades o pérdida sensorial debida a mielitis transversa, visión doble debido a disfunción del tronco cerebral o ataxia debida a una lesión cerebelar. Después de típicamente 10 a 20 años, se desarrolla un curso clínico progresivo en muchas de las personas afectadas, lo que eventualmente conduce a una movilidad y cognición deterioradas; aproximadamente el 15% de los pacientes tienen un curso progresivo desde el inicio. Hay más de una docena de medicamentos modificadores de la enfermedad disponibles para reducir la frecuencia de episodios transitorios de discapacidad neurológica y limitar la acumulación de lesiones focales de la sustancia blanca en la resonancia magnética (RMN).¹

Epidemiología y factores de riesgos

La EM afecta más a las mujeres que a los hombres. Una revisión sistemática de 28 estudios epidemiológicos encontró que, de 1955 a 2000, la proporción estimada de mujeres y hombres de incidencia de EM aumentó de 1.4: 1 a 2.3: 1.² La edad media de inicio de la EM oscila entre 28 y 31 años en diversos estudios; la enfermedad clínica generalmente se manifiesta entre las edades de 15 a 45 años. La EM recurrente-remitente tiene un inicio más temprano, con un promedio de 25 a 29 años; esto puede convertirse en EM secundaria progresiva a una edad media de 40 a 49 años.³

Susceptibilidad genética

Hay más de 100 polimorfismos asociados con la EM en varios estudios. Una de las asociaciones más fuertes es que el riesgo de desarrollar EM está relacionado con ciertos alelos de clase I y clase II del complejo de histocompatibilidad principal (MHC), en particular el locus HLA-DRB1. ⁴

La presencia de un elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE) ubicado en la región promotora de muchos, pero no todos los alelos HLA-DRB1 sugiere que las diferencias ambientales en la vitamina D podrían interactuar con HLA-DRB1 para influir en el riesgo de MS. ⁵

Factores ambientales

Los factores ambientales parecen jugar un papel importante en la determinación del riesgo de EM. Estas incluyen infecciones virales, latitud geográfica y lugar de nacimiento, exposición a la luz solar y niveles de vitamina D, y otros.

Infecciones virales : la literatura respalda un posible estímulo infeccioso del sistema inmunitario como un desencadenante de la EM, más que cualquier efecto de la vacunación. ⁶

Clasificación

La EM se clasifica de acuerdo a la clasificación de Lublin en los fenotipos centrales de la EM recurrente-remitente y progresiva. El patrón y el curso de la EM se clasifican en varios subtipos clínicos de la siguiente manera: Síndrome clínicamente aislado, representando el primer ataque de EM, EM recurrente-remitente, EM progresiva secundaria y EM progresiva primaria.

La actividad de la enfermedad está determinada por las recaídas clínicas o la evidencia de resonancia magnética de lesiones que aumentan el contraste y / o lesiones de T2 nuevas o de tamaño inequívoco. La progresión de la enfermedad (como se define por el aumento de la discapacidad neurológica) es un proceso

que se cuantifica de forma independiente a partir de las recaídas, y es característico de la EM progresiva primaria y secundaria.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques claramente definidos, con recuperación completa o incompleta. Este tipo de MS representa aproximadamente del 85 al 90 por ciento de los casos al inicio.

La EM secundaria progresiva se caracteriza por un curso inicial de la enfermedad por EM recurrente-remitente seguido de empeoramiento gradual con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y mesetas.⁷

La EM progresiva primaria se caracteriza por la acumulación progresiva de discapacidad desde el inicio de la enfermedad con mesetas ocasionales, mejoras menores temporales o recaídas agudas aún consistentes con la definición. El diagnóstico de EM primaria progresiva se realiza exclusivamente en la historia del paciente, y no hay hallazgos de imágenes o exámenes que distingan a la EM progresiva primaria de la EM recurrente-remitente. La EM primaria progresiva representa aproximadamente el 10% de los casos de EM en adultos al inicio de la enfermedad.⁸

Fisiopatología

La inflamación, la desmielinización y la degeneración axonal son los principales mecanismos patológicos que causan las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la causa de la EM sigue siendo desconocida. La teoría más aceptada es que la EM comienza como un trastorno inflamatorio mediado por el sistema inmunitario caracterizado por linfocitos autorreactivos. Más tarde, la enfermedad está dominada por la activación microglial y la neurodegeneración crónica.⁹

Tanto las células T cooperadoras (CD4 +) como las citotóxicas (CD8 +) se han descrito en lesiones de esclerosis múltiple. Las células T CD4 + están más concentradas en regiones perivasculares, mientras que las células T CD8 + están ampliamente distribuidas dentro del parénquima. Los medicamentos que limitan el acceso de las células T al SNC pueden reducir o eliminar nuevas lesiones de esclerosis múltiple. Sin embargo, las células T que son reactivas a los antígenos

de la mielina se han observado en proporciones similares en personas con y sin esclerosis múltiple, lo que sugiere que estas células son disfuncionales en la esclerosis múltiple o que otros factores inmunitarios también desempeñan funciones críticas.¹

En cuanto al papel de las células B en la patogénesis, se sabe que el LCR de la mayoría de los pacientes con Esclerosis Múltiple albergan anticuerpos únicos (bandas oligoclonales) que se producen dentro del SNC. Existe evidencia de que la función de producción de anticuerpos de las células del linaje B es importante en algunas lesiones de esclerosis múltiple.

Sin embargo, parece más probable que otras funciones de las células B, incluida la presentación de antígenos a las células T auxiliares y la producción de citoquinas, sean más relevantes.

Las células del sistema inmunitario innato son especialmente importantes en la patogénesis de la esclerosis múltiple. Los macrófagos transmitidos por la sangre infiltran lesiones activas de esclerosis múltiple y eliminan los restos de mielina y los productos secundarios inflamatorios; En estas lesiones se han descrito los macrófagos activados clásica y alternativamente, así como las poblaciones mixtas. La microglia, los fagocitos endógenos primarios del SNC, son abundantes en lesiones de esclerosis múltiple, pero si su función es patógena o protectora, o ambas, sigue siendo incierta.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) se usan ampliamente como estrategias de tratamiento para la esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, el mayor riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una condición potencialmente mortal causada por la activación del virus John Cunningham (JCV), sigue siendo un problema de algunos DMT, particularmente en pacientes tratados con natalizumab.¹⁰

Leucoencefalopatía Múltifocal Progresiva (LMP)

La LMP es una enfermedad cerebral desmielinizante patológicamente caracterizada por infección lítica de oligo-dendrocitos y astrocitos por JCV, un poliomavirus de ADN de doble cadena. El JCV es ubicuo, en la población sana y una gran parte (50-60%) de los individuos con EM portan el virus como una infección persistente o latente asintomática. En consecuencia, a pesar de un patógeno definido que se considera causante de LMP, la enfermedad sintomática por JCV es compleja.

La LMP generalmente se manifiesta con déficits neurológicos subagudos que incluyen alteración del estado mental, déficits motores (hemiparesia o monoparesia), ataxia de las extremidades, ataxia de la marcha y síntomas visuales como la hemianopia y la diplopía.

El huésped y la genética viral, así como factores ambientales contribuyen a la manifestación de LMP en individuos durante estados de supresión inmune.

Actualmente, se han propuesto tres factores de riesgo para los pacientes tratados con natalizumab: la seropositividad del anticuerpo anti-JC virus (JCVAbs), una duración del tratamiento con natalizumab durante 2 años y una historia previa de terapias inmunosupresoras.¹¹

Además, también se ha informado que un índice de anticuerpos anti-JCV (JCVAbs) de más de 1,5 en pacientes sin un uso previo de inmunosupresores aumenta el riesgo de LMP¹²

Sin embargo, la correlación de otros DMT con los índices JCV se ha informado raramente.¹³

Fingolimod

Fingolimod es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) oral (S1PR) es eficaz en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en recaída. El fármaco se une con alta afinidad a 4 de los 5 receptores S1P acoplados a la proteína G (S1P₁₋₅). Después de la unión, los receptores se

internalizan, se degradan y, por lo tanto, se antagonizan funcionalmente con el fingolimod. Bajo condiciones fisiológicas, S1P₁ media la salida de linfocitos de órganos linfoides secundarios a la circulación periférica. Antagonismo funcional de S1P₁ por fingolimod resulta en una reducción en el recuento de linfocitos periféricos al inhibir la salida de los linfocitos, incluidas las células T potencialmente encefalitogénicas y sus progenitores ingenuos que de lo contrario estarían presentes dentro de la circulación. A pesar de la reducción mediada por fingolimod de los recuentos de linfocitos, se ha demostrado que los pacientes con EM tratados con fingolimod tienen pocas infecciones y complicaciones relacionadas y fueron capaces de desarrollar respuestas inmunitarias específicas de antígeno en estudios de vacunación.¹⁴

Ensayos clínicos con Fingolimod

El ensayo FREEDOMS asignó al azar a 1272 adultos con EMRR al tratamiento en una proporción de 1: 1: 1 con fingolimod oral (0,5 mg al día o 1,25 mg al día) o placebo [118]. A los 24 meses, se reportaron las siguientes observaciones:

La tasa de recaída anualizada se redujo significativamente en el análisis de intención de tratar para los grupos de fingolimod altos y bajos en comparación con el placebo (0.18, 0.16 y 0.40, respectivamente). Además, el tratamiento con fingolimod resultó en reducciones estadísticamente significativas tanto en el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad como en nuevas lesiones en la RM cerebral.

La incidencia de infecciones graves e infecciones por el virus del herpes fue similar en los grupos de fingolimod y placebo.¹⁵

Existe un estudio publicado realizado en Japón, en donde se midieron los índices de JCV-Ab en muestras de suero de 105 pacientes con EM, tratados con diferentes TME. Obteniéndose como resultado que JCV-Ab fue positivo en 73 de 105 pacientes con EM. De estos 105 pacientes 40 pacientes fueron tratados con fingolimod y 27 fueron positivos para JCV-Ab, los índices de JCV-Ab se

correlacionaron positivamente con la duración del tratamiento con fingolimod. No se encontró relación significativa entre los índices de JCV-Ab y la duración del tratamiento para otros fármacos modificadores de la enfermedad.

Concluyendo que el tratamiento con fingolimod es probable que aumente el índice sérico de JCV-Ab, posiblemente conduciendo al desarrollo de LMP. Por lo tanto, se recomienda que el índice JCV-Ab se controle en serie durante el tratamiento con fingolimod para disminuir el riesgo de LMP. ¹⁶

Otro estudio reciente analizó las características de 15 pacientes tratados con fingolimod quienes habían desarrollado LMP en ausencia de tratamiento con natalizumab en los 6 meses anteriores. Once (73%) eran mujeres y la edad media era de 53 años (mediana: 53 años). Catorce de los 15 pacientes fueron tratados con fingolimod durante > 2 años. Determinándose también el riesgo de LMP con fingolimod en ausencia de un tratamiento previo con natalizumab es bajo. El riesgo estimado fue de 0.069 por 1,000 pacientes (intervalo de confianza del 95%: 0.039–0.114), y la tasa de incidencia estimada fue de 3.12 por 100,000 pacientes-año (intervalo de confianza del 95%: 1.75–5.15). Ni las manifestaciones clínicas ni las características radiográficas sugirieron ninguna característica única de la LMP asociada a fingolimod. ¹⁷

Recientemente se publicó una serie de casos por un grupo de investigadores de Japón, partiendo del antecedente de una incidencia estimada de desarrollo de LMP en pacientes tratados con fingolimod de 0.652 por 1.000 en comparación con 0.083 por 1.000 en todo el mundo, así como del hecho de una mayor seropositividad de JCV-Abs del 70% al 74% en Japón en comparación con el 50% al 60% en Europa y los Estados Unidos. Reportó una revisión de tres casos, dos pacientes japoneses y un europeo que desarrollaron LMP asociada al uso de Fingolimod, concluyendo que el factor de la edad y la duración del tratamiento parecen ser relevantes porque la mayoría de los pacientes informados tenían más de 45 años y fueron tratados con fingolimod durante más de 3 años. Identificando además la presencia de deficiencia combinada de IgG / IgM como una posible

condición de predisposición adicional en 1 caso. Haciendo así mismo hincapié en la publicación de ausencia de estudios de tipo similar por parte de otros centros.¹⁸

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el índice de VJC-Ab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente previo al inicio y durante el tratamiento con fingolimod.

El universo de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente- Recurrente con base en los criterios de Mc Donald 2010, del servicio de Neurología clínica del CMN La Raza, y quienes durante el periodo comprendido de enero del 2012 a enero 2019, se consideraron candidatos a una terapia de segunda línea, por falla o mala respuesta terapéutica a la terapia modificadora de la enfermedad de primera línea en al menos 6 meses, y que posteriormente iniciaron protocolo de selección, como parte de los requisitos predeterminados previo al cambio de tratamiento a una segunda línea, se realizó la determinación del índice de JCV-Ab de manera externa a esta Unidad, en los Laboratorios Quest. Los pacientes con un índice positivo (>0.4), no fueron candidatos a otras terapias modificadoras, sin embargo se consideraron candidatos a tratamiento con Fingolimod. Dichos pacientes que al momento del estudio continuaban en tratamiento con Fingolimod y que cumplieron con los criterios previamente establecidos, fueron invitados a participar. Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y cumplió con las pautas de buenas prácticas clínicas. Todos los pacientes incluidos en este estudio dieron su consentimiento informado.

Se recogieron características demográficas (sexo, género, edad) y características clínicas (duración de la enfermedad, puntaje de la EDSS, tratamientos previos de EM) fecha de inicio del tratamiento con fingolimod.

Se revisaron los expedientes y la base de datos de la clínica de enfermedades desmielinizantes para determinar el estado basal previo al uso de tratamiento con Fingolimod: número de recaídas, la puntuación en la escala de discapacidad, así

como los cambios en IRM (número de lesiones hipointensas en T1 spin-echo, hiperintensas en T2 FLAIR, número de lesiones que refuerzan con gadolinio en T1, índice de VJC-ab, recabándose además los mismos posterior al inicio de tratamiento Fingolimod, durante el último año.

Diseño de estudio

Observacional, descriptivo. Por la captación de información: prospectivo, por la medición del fenómeno: longitudinal. No se realizó calculo de la muestra se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnostico de EM RR de acuerdo a los criterios de Mc Donald 2017, que cuenten con determinación de índice de JCV-Ab y RM previo al inicio de tratamiento con Fingolimod y que se encuentren actualmente en tratamiento con Fingolimod atendidos en el servicio de Neurología clínica en el CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret.
2. Pacientes con expediente clínico completo.
3. Pacientes con RM previa al inicio de tratamiento con Fingolimod.
4. Pacientes con una escala de discapacidad EDSS de 0.0 a 5.5.
5. Pacientes con determinación de índice de JCV-Ab $>.40$, previo al inicio de tratamiento con TME de segunda linea.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con expediente clínico incompleto.

2. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
3. Pacientes que suspendan el tratamiento con Fingolimod.
4. Pacientes que no cuenten con determinación de índice de JCV-Ab previo al inicio de tratamiento con Fingolimod.
5. Pacientes que no tengan estudio de RM de cerebro inicial y en el periodo de revaloración.
6. Pacientes embarazadas
7. Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que en los que no se logre recabar el resultado de anticuerpos JCV-Ab posterior al periodo de inicio de tratamiento con Fingolimod.
2. Pacientes con pérdida del seguimiento.

Escrutinio

Se realizó la revisión de base de datos y expedientes clínicos, se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios ya mencionados, los cuales fueron invitados a participar en este estudio.

Obtención de información

Mediante una hoja de recolección de datos (Anexo) se recabó la información de los pacientes en cuanto a características demográficas, tratamiento modificador previo, índice de JCV-Ab, número de recaídas, EDSS, así como el número de lesiones en IRM.

Exámenes de laboratorio

Posterior a la firma del consentimiento informado, se les otorgó el formato correspondiente para la determinación del índice de JCV-Ab, el cual se realizó de manera externa en algunas de las sucursales de los laboratorios Quest, el paciente acudió a la toma de muestra de sangre, bajo la técnica convencional, para lograr la obtención de 10 ml para la posterior obtención de suero, el cual fue enviado a Quest Diagnostics Infectious Disease, Inc, California. En donde se realizó el proceso de determinación de ELISA para documentar de forma cuantitativa el índice de JCV-Ab. El resultado fue enviado vía correo electrónico al investigador principal, se anexó posteriormente al expediente clínico y se informó al paciente su valor.

Escala de discapacidad (EDSS): Se obtuvo el puntaje de los datos del expediente previo al inicio del tratamiento y se calculó nuevamente la EDSS en los últimos 12 meses. (Ver anexo).

Se realizó el conteo del número de lesiones en RM T1 (hoyos negros), RM T1+G y T2 previo al inicio del tratamiento y durante el último año.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa R versión 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Para comparar las distribuciones de las variables cuantitativas antes y después del tratamiento se utilizó una prueba t de Student pareada. En todos los casos se consideraron como estadísticamente significativas las diferencias con valores de $p \leq 0.05$ de acuerdo a la prueba. Se utilizaron regresiones lineales para evaluar la relación que presenta el índice de VJC-ab (variable independiente) con el resto los parámetro cuantitativos evaluados. En donde se considerará que no existe asociación lineal cuando $r=0$ y mientras mayor sea el mayor valor absoluto de r , se considerará mayor fuerza de asociación.

RESULTADOS

Posterior a la revisión de base datos y expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple remitente recurrente de la clínica de enfermedades desmielinizantes del HE Centro Médico Nacional “La Raza”, un total de 33 pacientes se encontraban en tratamiento con Fingolimod y contaban con determinación del índice de JCV-Ab dentro del periodo comprendido de enero del 2012 a enero 2019, de estos 28 pacientes cumplieron los criterios establecidos y aceptaron participar, por lo que fueron incluidos en este estudio.

En la **Tabla 1** se resumen las características basales y demográficas de la población en estudio, siendo el 57.14% hombres y el 42.86% restante mujeres. Los pacientes presentaron una edad entre 22 y 51 años, con un promedio de 33.64 años (± 7.92). La media de duración de la enfermedad fue de 9.89 años. En cuanto al tiempo de tratamiento con Fingolimod el menor registrado fue de 3 meses y el mayor de 77 meses, siendo el promedio de tiempo de 23.89 meses. Previo a fingolimod el 100% de los pacientes recibió un o más estos pacientes tratamientos modificadores de la enfermedad: interferón de 6 millones (28.57%), interferón de 8 millones (71.43%), interferón de 12 millones (32.14%), acetato de Glatiramer (32.1%), ciclofosfamida (3.57%), mitoxantrona (21.43%), natalizumab (3.57%). La media del índice de VJC-ab pretratamiento fue de 2.26 (± 0.889) y post tratamiento de 2.39 (± 1.00).

Tabla 1 Características basales y demográficas.

	Total (n=28)
Media de edad en años (DE)	33.64 (\pm 7.92)
Mediana	33.2
Género Mujeres	42.86%
Hombres	57.14%
Media de tiempo de diagnóstico en años. (DE)	9.89 (\pm 4.95)
Media tiempo en tratamiento con fingolimod en meses. (DE)	23.89 (\pm 19.3)
Media índice de VJC-ab pretratamiento (DE)	2.26 (\pm 0.889)
Media índice de VJC-ab postratamiento (DE)	2.39 (\pm 1.00)
Terapéutica previa	
Interferón de 6 millones	28.57%
Interferón de 8 millones	71.43%
Interferón de 12 millones	32.14%
Ciclofosfamida	3.57%
Acetato de Glatiramer	32.1%
Mitoxantrona	21.43%
Natalizumab	3.57%

Comparación entre los parámetros clínicos, Imagen de Resonancia Magnética e índice de VJC-ab en pacientes con esclerosis múltiple pre y post tratamiento con Fingolimod.

Se determinó la media del puntaje de la escala de discapacidad, EDSS, posterior a la primera determinación del índice de VJC-ab y previo al inicio de tratamiento con Fingolimod (pre-Fingolimod) siendo de 3.21 (\pm 1.37), determinándose una segunda medición posterior al inicio del tratamiento con Fingolimod y posterior a la segunda determinación del índice de VJC-ab (post-Fingolimod), siendo esta de 2.11 (\pm 1.9). Mostrando una diferencia significativa ($p=0.0029$). (**Fig. 1**).

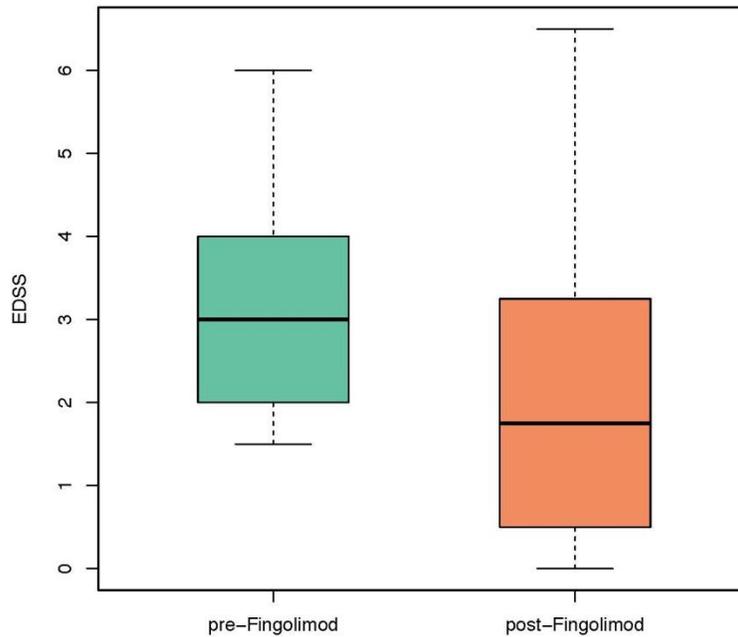


Figura 1 Comparación de EDSS antes y después del tratamiento.

El análisis de los parámetros de resonancia magnética mostró el valor promedio de número de lesiones hiperintensas en la secuencia T2 FLAIR en RM pretratamiento fue de 50.79 ± 22.34 y postratamiento fue de 55.41 ± 19.84 . No se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.1481$). Así mismo el número de lesiones que reforzaron con gadolinio en la secuencia T1 pretratamiento tuvo una media de 1.93 ± 5.85 y postratamiento de 0.37 ± 0.84 . No se encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.1705$). El valor promedio de número de hoyos negros en RM pretratamiento fue de 9.5 ± 5.01 y postratamiento fue de 11.44 ± 5.37 . Sin encontrarse nuevamente una diferencia diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0557$). **(Fig. 2)**.

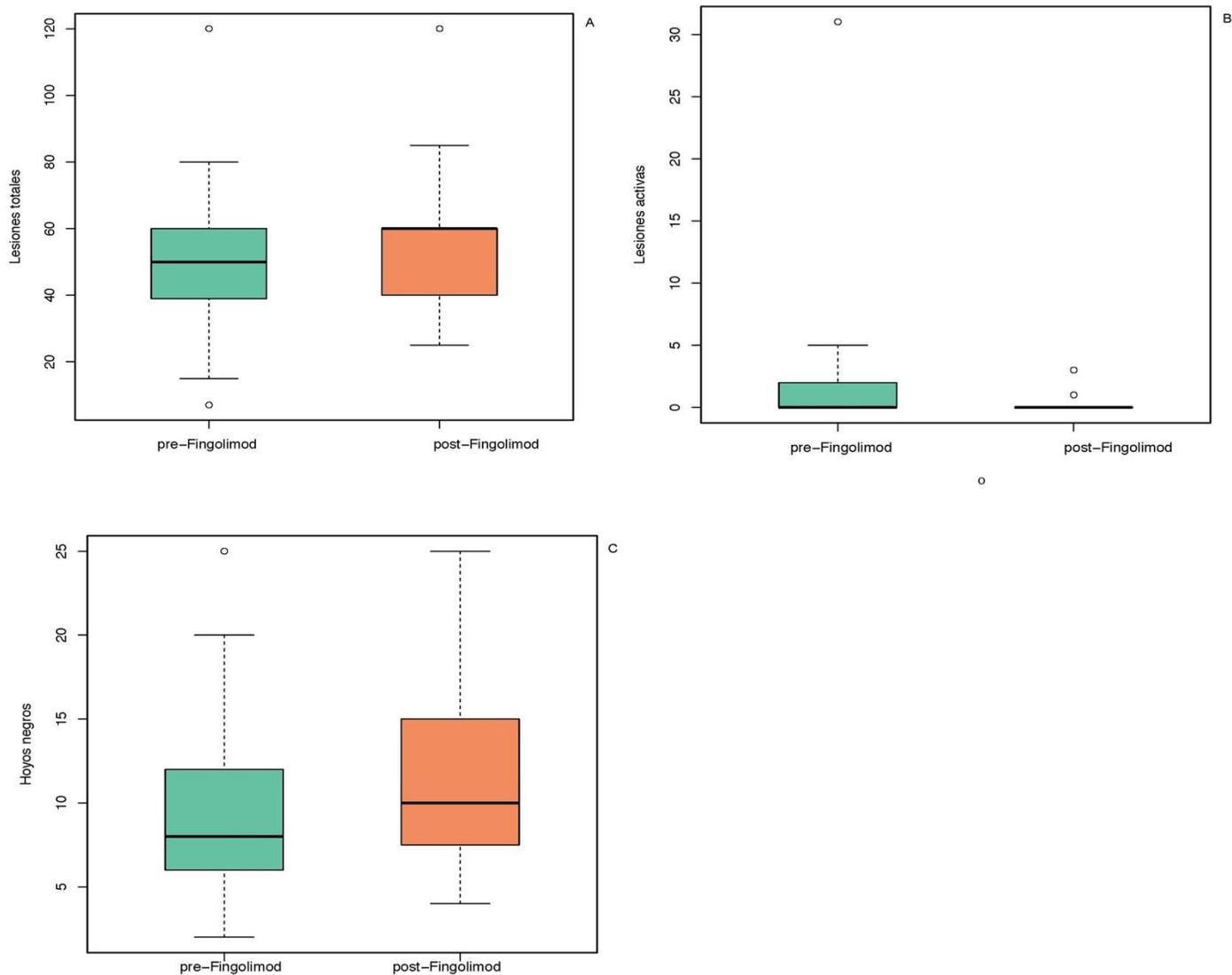


Figura 2. Lesiones en RM pre y post tratamiento con Fingolimod. A) Comparación de número de lesiones hiperintensas en T2 FLAIR en RM antes y después del tratamiento con Fingolimod. **B)** Comparación de número de lesiones activas en IRM (T1+G) antes y después del tratamiento con Fingolimod. **C)** Comparación de número de hoyos negros en IRM antes y después del tratamiento con Fingolimod.

El valor promedio de número de recaídas pretratamiento fue de 4.11 ± 3.55 y post tratamiento fue de 0.64 ± 0.91 . Existe una diferencia significativa de acuerdo con ($p=6.37e-06$). El valor promedio de recaídas por año pretratamiento fue de $0.49 \pm$

0.41 y postratamiento fue de 0.25 ± 0.35 . Existiendo una diferencia significativa $p=0.0412$). **(Fig. 3).**

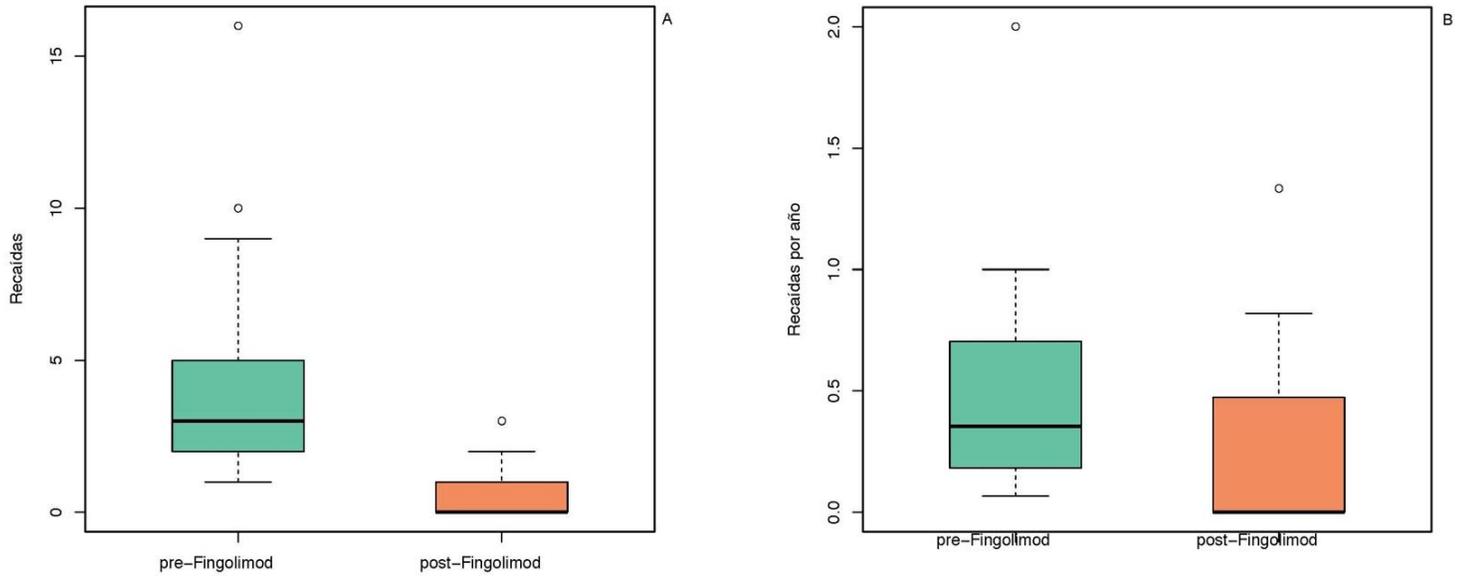


Figura 3. Lesiones en RM pre y post tratamiento con Fingolimod. A) Comparación del número total de recaídas antes y después del tratamiento con Fingolimod. **B)** Comparación de número de recaídas por año antes y después del tratamiento con Fingolimod.

El valor promedio de VJC-ab pretratamiento fue de $2.27 (\pm 0.89)$ y postratamiento fue de $2.4 (\pm 1)$. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.3144$). **(Fig. 4).**

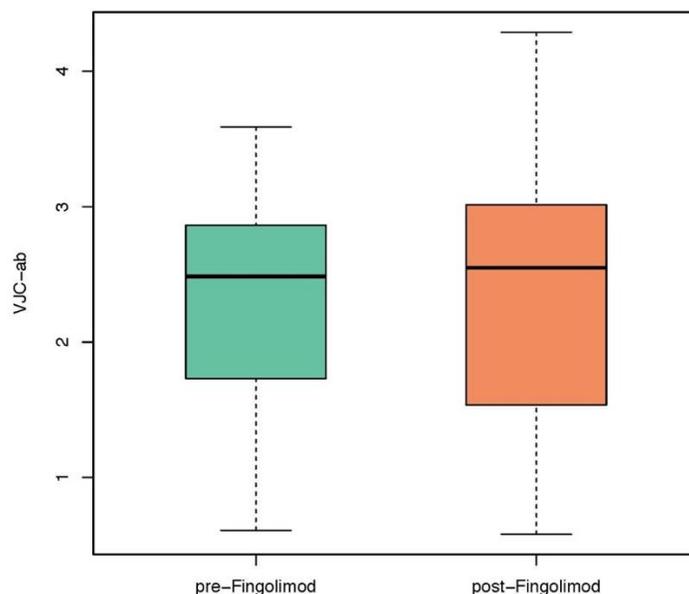


Figura 4. Comparación de VJC-ab antes y después del tratamiento con Fingolimod.

Asociación entre el índice de VJC-ab y parámetros clínicos y por IRM en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Fingolimod.

Se determinó la asociación lineal entre el índice de VJC-ab y otros parámetros evaluados: el puntaje de la EDSS, el número de lesiones en RM y el número de recaídas por año. No encontrándose una asociación lineal significativa entre VJC-ab pretratamiento y EDSS pretratamiento ($p=6.23e-01$) con un coeficiente de determinación R^2 de 0.0094. No observándose tampoco dicha asociación entre VJC-ab postratamiento y EDSS postratamiento ($p=9.75e-01$), con un coeficiente de determinación R^2 fue de 0. **(Fig. 5).**

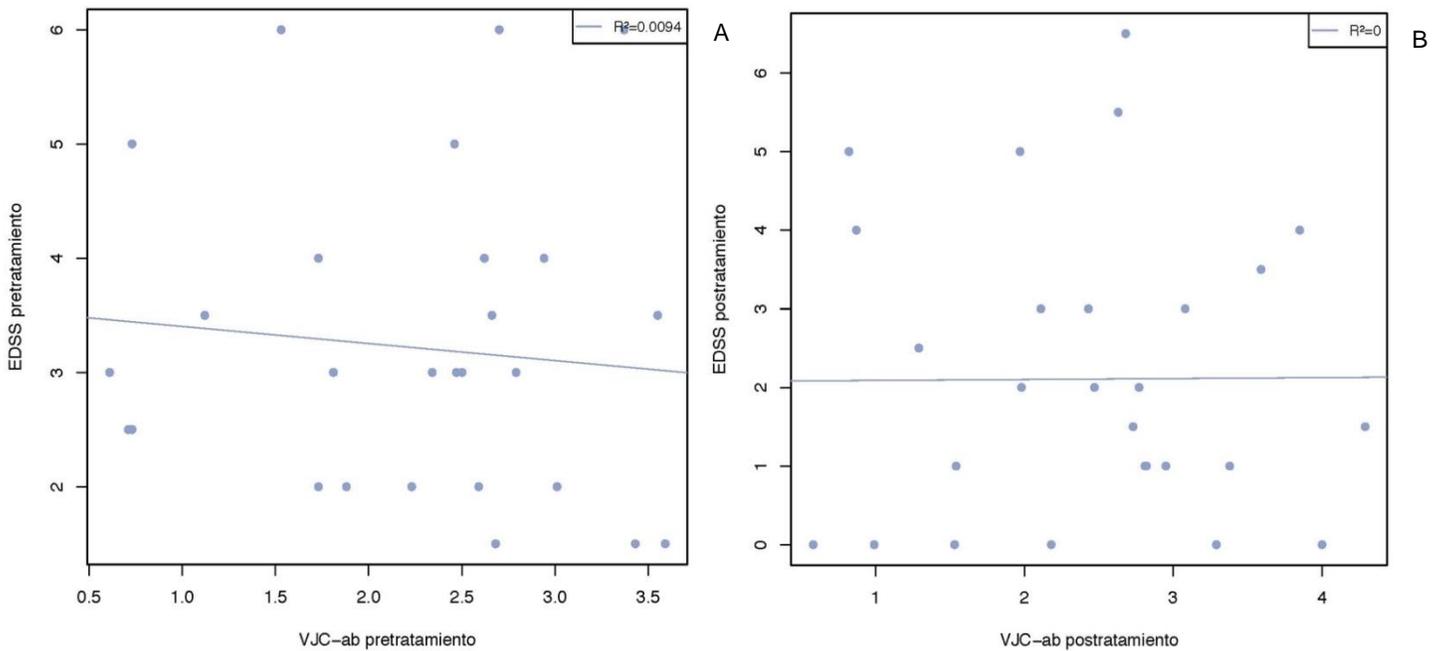


Figura 5. Relación entre EDSS e Índice de VJC-ab. Lesiones en RM pre y post tratamiento con Fingolimod. A) Relación EDSS e índice de VJC-ab antes del tratamiento con Fingolimod. **B)** Relación EDSS e índice de VJC-ab posterior al inicio de tratamiento con Fingolimod.

En relación a los parámetros de resonancia magnética no se encontró una asociación lineal significativa entre VJC-ab pretratamiento y número de lesiones hiperintensas en T2 FLAIR RM pretratamiento ($p=1.06e-01$). El coeficiente de determinación R^2 fue de 0.0973. En cuanto a la valoración de dichos parámetros post tratamiento tampoco se encontró una relación ($p=8.27e-01$), con un coeficiente de determinación R^2 de 0.0019. **(Fig. 6).**

Así mismo no existió una asociación lineal significativa entre VJC-ab y número de lesiones que realzaban con gadolinio en T1 ($p=3.41e-01$), con un coeficiente de determinación R^2 de 0.035, en la fase pretratamiento y postratamiento ($p=9.07e-01$), con un coeficiente de determinación R^2 fue de $6e-04$. **(Fig. 7).** En cuanto la asociación entre el número de hoyos negros y VJC-ab pretratamiento y post tratamiento, no se encontró una asociación ($p=8.93e-01$) con un coeficiente de

determinación R^2 de $7e-04$ y $(p=3.39e-01)$ con un coeficiente de determinación R^2 fue de 0.0367 , respectivamente. **(Fig. 8).**

En la valoración entre el número de recaídas por año y VJC-ab pretratamiento no se encontró una asociación lineal significativa ($p=6.03e-01$). El coeficiente de determinación R^2 fue de 0.0106 . En la etapa postratamiento no existió tampoco asociación ($p=7.64e-01$). El coeficiente de determinación R^2 fue de 0.0035 . **(Fig. 9).**

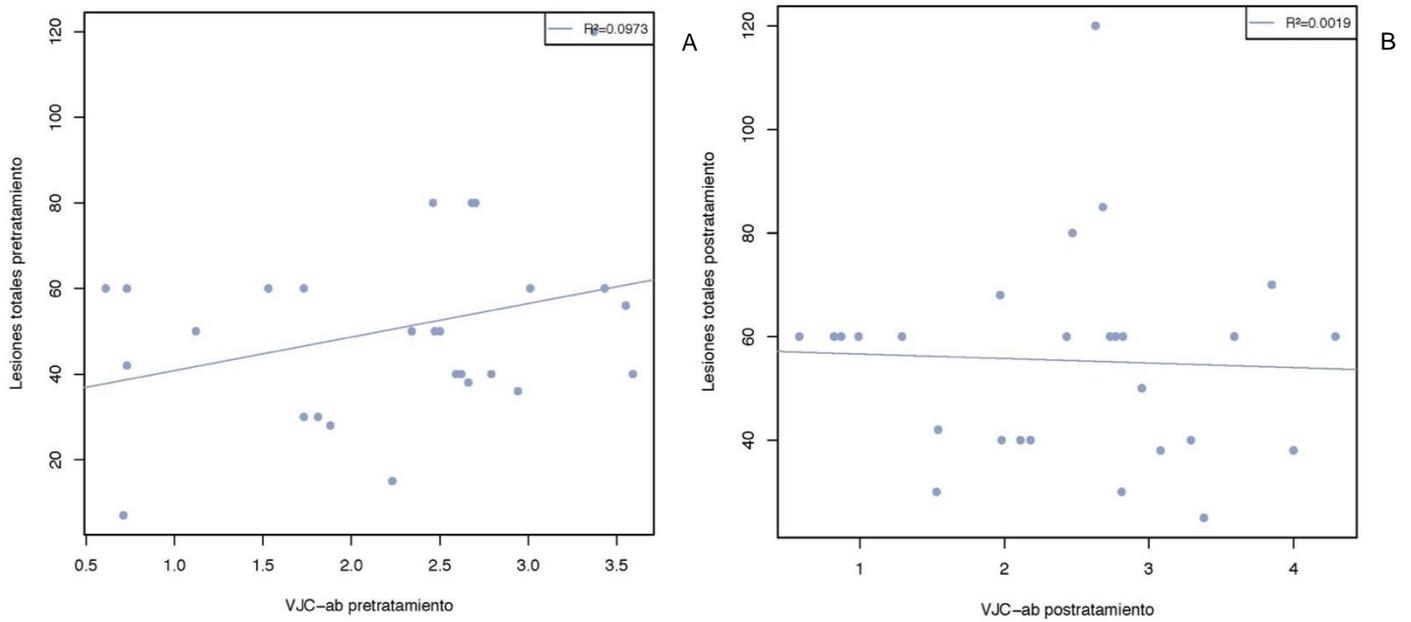


Figura 6. Relación entre número de lesiones hiperintensas en T2 FLAIR en IRM e Índice de VJC-ab. A) Antes del tratamiento con Fingolimod. B) Posterior al inicio de tratamiento con Fingolimod.

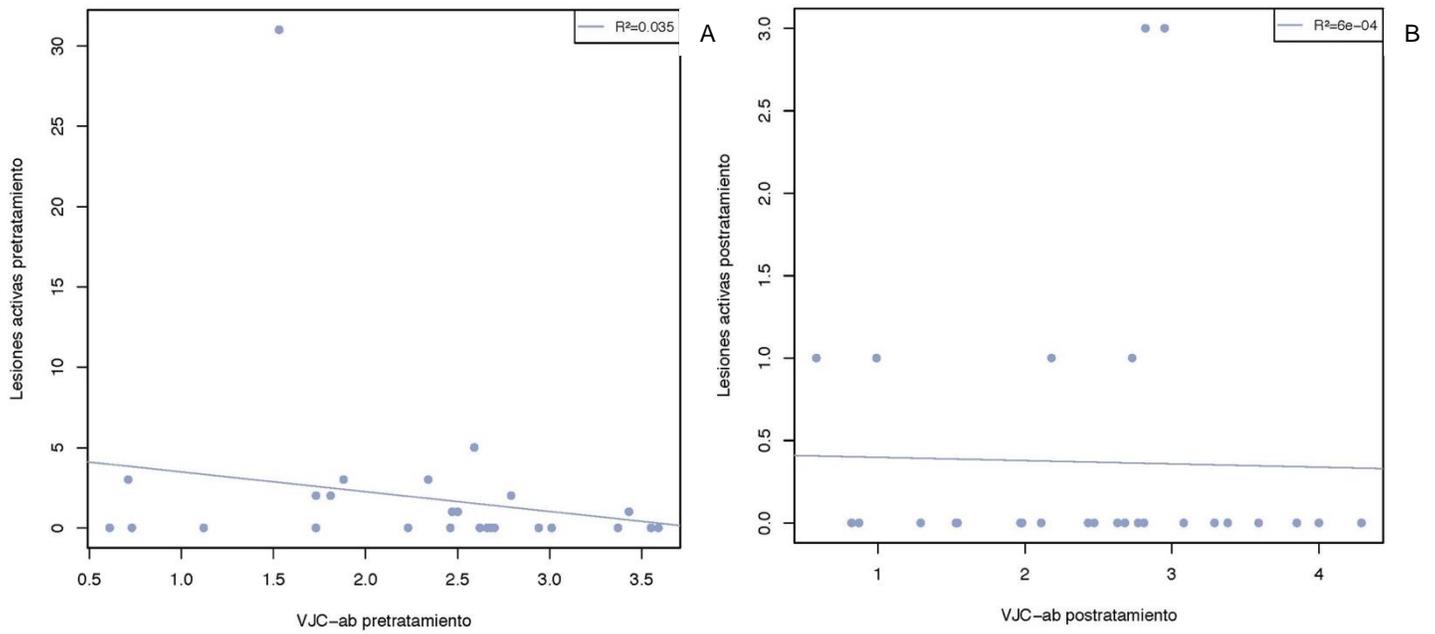


Figura 7. Relación entre número de lesiones activas en IRM (T1+G) e Índice de VJC-ab. A) Antes del tratamiento con Fingolimod. B) Posterior al inicio de tratamiento con Fingolimod.

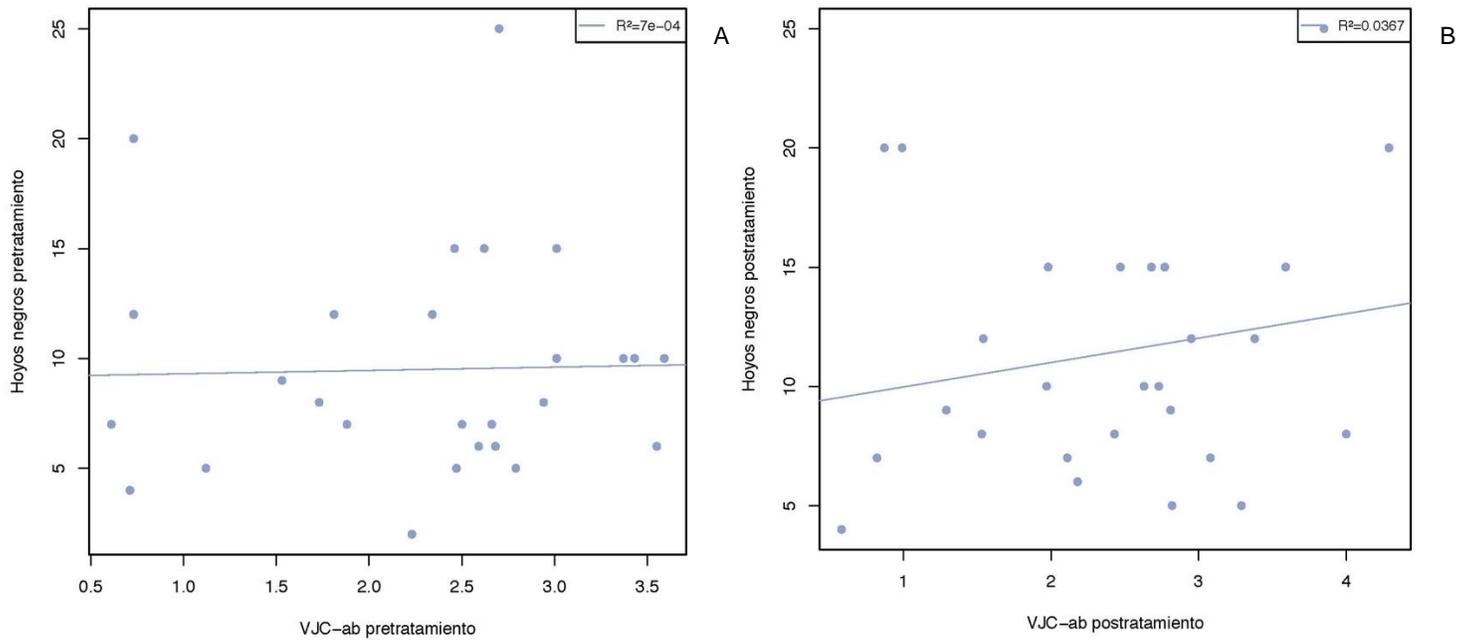
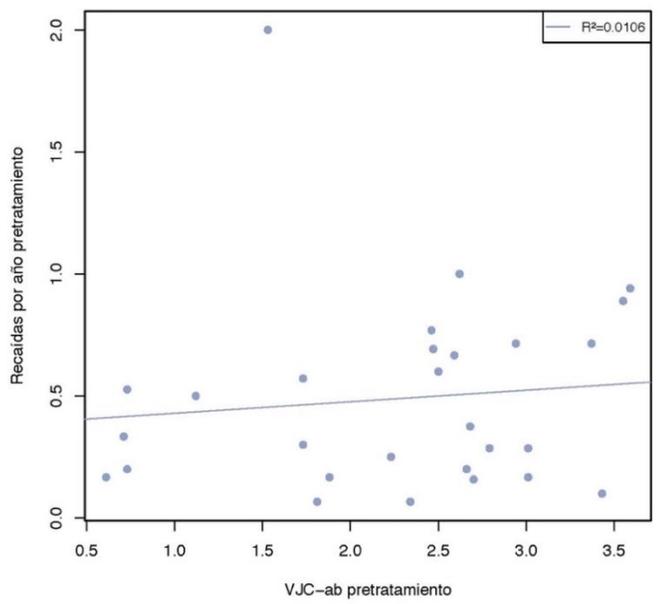
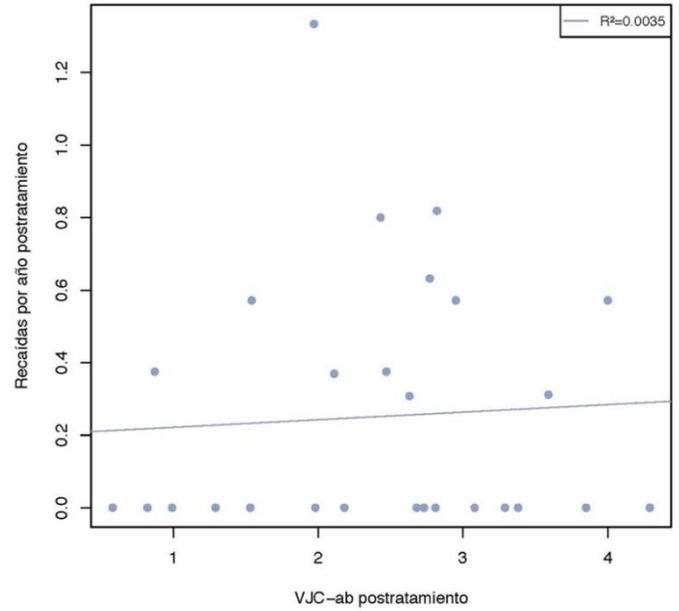


Figura 8. Relación entre número de hoyos negros en IRM e Índice de VJC-ab. A) Antes del tratamiento con Fingolimod. B) Posterior al inicio de tratamiento con Fingolimod.



A



B

Figura 9. Relación entre recaídas por año e índice de VJC-ab. A) Antes del tratamiento con Fingolimod. B) Posterior al inicio de tratamiento con Fingolimod.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la EM tiene como objetivos comenzar temprano y reducir la actividad de la enfermedad mientras se optimiza la reserva neurológica, la cognición y la función física. Además de estos objetivos se busca minimizar los riesgos asociados a las terapias modificadoras de la enfermedad.¹⁹ Se ha descrito el riesgo de LMP con diversos tratamientos para EM, entre ellos fingolimod.¹⁸

El presente estudio tuvo como objetivos determinar el índice de VJC-ab en pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con Fingolimod, así como la asociación de este índice con diferentes parámetros clínicos y de resonancia magnética. Teniendo también como objetivo detectar si existían casos de LMP, pues se ha asociado un aumento de riesgo de presentación, en pacientes con un índice de JCV-Ab de más de 1,5.¹²

Con relación a las características demográficas de la población estudiada, la media de edad fue de 33.64 años (\pm 7.92). Lo que se correlaciona con lo reportando en cuanto a la edad de presentación respecto a la variedad recurrente-remitente.³

En lo referente al género se ha asociado una mayor frecuencia de positividad y un mayor índice de VJC-ab en el sexo masculino.²⁰ La distribución por género fue también de predominio masculino, aunque sin una acentuada predominancia.

Se evaluaron de forma complementaria los parámetros clínicos y de IRM pre y post tratamiento con Fingolimod. La EDSS de la etapa post tratamiento con Fingolimod en comparación con la pre tratamiento disminuyó de manera estadísticamente significativa.

En cuanto a los parámetros de actividad detectados por IRM se valoraron los valores promedio del número de lesiones hiperintensas en la secuencia T2 FLAIR, número de lesiones que reforzaron con gadolinio en la secuencia T1, número de

hoyos negros pretratamiento y postratamiento. Sin encontrarse en ninguno de los parámetros una diferencia estadísticamente significativa, a diferencia de lo reportado en los estudios de eficacia con Fingolimod, FREEDOMS²¹ sin embargo cabe destacar que el número de lesiones hiperintensa en T2 FLAIR, es complejo de cuantificar si no se cuenta con software que analice las lesiones de manera cuantitativa, como en el caso de este estudio.

En los estudios consultados en lo referente a eficacia de Fingolimod, se evalúa la tasa anual de recaídas, dado que no se contaba con todos los datos para poder realizar el cálculo, en su lugar se valoraron el número de recaídas y el valor promedio de recaídas por año pre y post tratamiento, mostrando una disminución significativa en ambos casos.

Como parte los principales objetivos se evaluó el cambio serológico del índice de VJC-ab en pacientes con EM RR tratados con Fingolimod, sin encontrarse cambios estadísticamente significativos, a diferencia de un estudio reciente en donde se encontró una tendencia a disminución lineal del índice de anticuerpos, sin embargo no todos los pacientes evaluados en este estudio han cumplido un mínimo de dos en años en tratamiento con Fingolimod, tiempo que los casos reportados de LMP han estado bajo tratamiento.^{18, 21}

De acuerdo a un estudio realizado en población japonesa se encontró un mayor puntuación en la EDSS, en relación con el aumento del índice de VJC, por lo que analizamos la asociación entre dicho índice con la EDDS, los parámetros de actividad por IRM y el número de recaídas anual, en ninguno de ellos se encontró una asociación.

En lo referente al desarrollo de LMP, existen reportados de acuerdo a un estudio publicado en el 2019 trece casos asociados al uso de Fingolimod, no atribuidos a tratamiento previo con Natalizumab, a decir de algunos autores la disminución del índice de VJC-ab, no necesariamente, disminuye el riesgo de desarrollar la

enfermedad²¹. En la población estudiada no encontramos hasta este momento ningún caso de LMP.

Es importante resaltar que es el primer estudio de este tipo realizado en población mexicana, así también tiene la ventaja de contar con una determinación basal del índice previo al inicio del tratamiento, a diferencia algunos ya publicados. Así también podría darsele continuidad para determinar como se comporta dicho índice con un mayor tiempo de exposición al fármaco, lo que ayudará en un futuro a la toma de decisiones terapéuticas.

CONCLUSIÓN:

En pacientes con EMRR, que se encuentran en tratamiento con Fingolimod los valores del índice de VJC-ab, no presentaron cambios significativos en relación con una determinación basal previo al inicio de este. No existió una asociación entre los valores de dicho índice y la EDSS, los parámetros de actividad por IRM (aumento del número lesiones hiperintensas de T2 FLAIR, lesiones que refuercen con gadolinio en T1+G), ni con el número de recaídas anuales.

Sin embargo dado que existen casos reportados en el mundo de presentación de LMP asociados al uso de Fingolimod, será importante continuar un monitoreo periódico de los valores del índice de VJC-ab en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P. Multiple Sclerosis review Article. The New England Journal of Medicine, 2018;378:169-80.
2. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology. 2008;71(2):129.
3. Goodin DS, et al. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis, Handb Clin Neurol. 2014;122:231-66.
4. Lincoln M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. Nat Genet. 2005;37(10):1108.
5. Ramagopalan S, et, al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet. 2009 Feb;5(2).
6. Cusick M, Libbey J, Fujinami R. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. Curr Opin Rheumatol. 2013; 25(4):496.
7. Lublin, F, Reingold S, Cohen J, Cutter G, Sorensen P, Thompson A, Polman C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. 2014. Neurology, 83(3), 278–286.
8. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis, Neurology. 2009;73(23)
9. Compston A, et al. Multiple sclerosis, Lancet, 2008 Oct 25;372(9648):1502-1517.
10. Clifford D, De Luca A, Simpson D, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurol 2010: 438–446.
11. Olsson T, et al. Anti-JC virus antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. Mult. Scler. 2013 Oct 19, 1533–1538.
12. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, Schlain B, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 2014; 76:802–812.

13. Shinji A, Masahiro M, Akiyuki U, Tomohiko U, Hiroki M, Ryohei O, Satoshi K. Serum anti-JCV antibody indexes in Japanese patients with multiple sclerosis: elevations along with fingolimod treatment duration. *Journal of Neurology*, 265(5), 1145–1150.
14. Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Feb 22;76 : 20-7.
15. Kappos L, Radue E, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362-387.
16. Shinji A, Masahiro M, Akiyuki U, Tomohiko U, Hiroki M, Ryohei O, Satoshi K. Serum anti-JCV antibody indexes in Japanese patients with multiple sclerosis: elevations along with fingolimod treatment duration. *Journal of Neurology*, 265(5), 1145–1150.
17. Joseph R, Berger, Bruce A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 2018 May 15; 90(20): 1815–1821.
18. Nakahara J, Tomaske L, Kume K, Takata T, Kamada M, Deguchi K, et al. Three cases of non-carryover fingolimod-LMP, Is the risk in Japan increased. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation* 2019 May; 6(3): e559.
19. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Salud del cerebro: el tiempo importa en la esclerosis múltiple. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 9 (Supl. 1): S5–48.
20. Kolasa M, et al. Anti-JC virus seroprevalence in a Finnish MS cohort. *Acta neurologica Scandinavica*, 2016 May;133(5):391-7.
21. Calabresi P, Radue E, Goodin D, Jeffery D, Rammohan K, Reder A, et al. Safety and efficacy of Fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet neurology*, 2014 Jun; 13: 545-56.
22. Farley S, et. al, Anti-John Cunningham virus antibody index levels in multiple sclerosis patients treated with rituximab, fingolimod, and dimethyl fumarate, *Surgical Neurology International*, 2019 Apr 24;10:59.

ANEXOS

Anexo 1

“ÍNDICE DE ANTICUERPOS ANTI-VJC EN SUERO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE TRATADOS CON FINGOLIMOD .”

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ NSS: _____
Edad: _____ Sexo: a) Masculino b) Femenino
Edad al diagnóstico: _____ Tiempo diagnóstico (años): _____

TERAPEÚTICA:

TME PREVIO

FÁRMACO	TIEMPO UTILIZADO	DOSIS

TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD

Fecha de inicio	
Tiempo de tratamiento (meses)	
EDSS al momento de primer toma de test JVC-Ab previo al uso de Fingolimod	
EDSS al momento de la 2da toma de test JVC -Ab durante tratamiento con Fingolimod	
Tasa anual de recaídas pre Fingolimod. (previo a primera determinación de VJC ab)	
Tasa anual de recaídas post Fingolimod.	
RMN Número de lesiones pre Fingolimod	
RMN Número de lesiones post Fingolimod	
Index VJC-Ab primera determinación	
Index VJC-Ab segunda determinación	

ANEXO 2

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

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.

+ añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus 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 grafestesia 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 (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- 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 a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción 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 afectarles en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, 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 sólomente.
- 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.