



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE PUEBLA**



Centro Interdisciplinario de Posgrados

Clínica Ruiz Laboratorios

**Estudio Comparativo de Tasa de Filtración
Glomerular Estimada con Creatinina y
Cistatina - C en Pacientes con Esclerosis
Múltiple Tratados con Ciclofosfamida Previo
a Trasplante Autólogo de Células
Progenitoras Hematopoyéticas**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN:
CIENCIAS DEL LABORATORIO CLÍNICO

PRESENTA:

Q.B.C. José María Gastélum Cano

DIRECTOR:

Dra. Alma Belén Rodríguez Gallegos



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"En la noche que me envuelve,
negra, como un pozo insondable,
doy gracias al Dios que fuere
por mi alma inconquistable.

En las garras de las circunstancias
no he gemido, ni llorado.
Bajo los golpes del destino
mi cabeza ensangrentada jamás se ha postrado.

Más allá de este lugar de ira y llantos
acecha la oscuridad con su horror.
Y sin embargo la amenaza de los años me halla,
y me hallará sin temor.

Ya no importa cuán estrecho haya sido el camino
ni cuantos castigos lleve a mi espalda:
soy el amo de mi destino,
soy el capitán de mi alma."

(William Ernest Henley)

"...Porque después de todo he comprobado
que no se goza bien de lo gozado
sino después de haberlo padecido.

Porqué después de todo he comprendido
que lo que el árbol tiene de florido
vive de lo que tiene sepultado."

(Francisco Luis Bernárdez)

**Con dedicatoria a mis padres y amigos, a quienes aseguro que mi ausencia ha
pesado más en mí de lo que han resentido.**

**Eterno agradecimiento a la familia Ruiz, llevaré siempre el sello con mucho
orgullo.**

**Agradecimientos a la Dra. Alma Belén Rodríguez Gallegos y al Dr. Jaime Frago
Flores, maestros y mentores en este largo camino, y a cada supervisor y
químico que me brindaron su tiempo, conocimiento y amistad. Gracias... totales.**

Con amor para Evelyn.

(H. Puebla de Zaragoza, 22 de diciembre del 2018)

CONTENIDO

CONTENIDO	3
Lista de tablas	5
Lista de figuras	6
RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. OBJETIVOS	9
Objetivos generales	9
Objetivos específicos	9
3. MARCO TEÓRICO	10
Esclerosis múltiple	10
Fisiopatología	10
Tipos de esclerosis múltiple	12
Diagnóstico	12
Repercusión socioeconómica y comorbilidades	14
Tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	17
Función renal en pacientes con esclerosis múltiple	18
Toxicidad por ciclofosfamida	19
Determinación de función renal	19
4. METODOLOGÍA	21
Planteamiento del problema	21
Alcance del estudio	22
Hipótesis	22
Hipótesis principales	22
Hipótesis de trabajo	22
Aspectos bioéticos	23
Materiales y métodos	23
Sujetos de estudio y criterios de selección	23
Protocolo de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas	24
Muestras biológicas	24

Instrumentación y control de calidad	25
Análisis estadístico	27
Función renal por ambos métodos en estado basal	27
Seguimiento de función renal a través del tratamiento	27
Detección de cambios en la función renal	27
Concordancia de métodos con Creatinina y	28
Cistatina C para estimación de tasa de filtración glomerular	
5. RESULTADOS	29
Función renal por ambos métodos en estado basal	29
Seguimiento de función renal a través del tratamiento	29
Detección de cambios en la función renal	30
Concordancia de métodos con Creatinina y Cistatina	31
C para estimación de tasa de filtración glomerular	
6. DISCUSIÓN	34
7. CONCLUSIÓN	38
ANEXO I	39
ANEXO II	41
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

LISTA DE TABLAS

Tabla	Título	Página
1	Descripción de fenotipos de esclerosis múltiple.	13
2	Resumen de la actualización 2017 del criterio de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple.	15
3	Marcadores con probable utilidad clínica en esclerosis múltiple.	16
4	Características generales de los grupos de estudio.	24
5	Cronograma de actividades del protocolo de trasplante y toma de muestra.	26
6	Comparación de métodos en la detección de cambios en la función glomerular en pacientes con esclerosis múltiple.	31
7	Resultados de análisis correlación y gráfico de Bland-Altman	32

LISTA DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Riesgos, desencadenantes, modificadores y cursos de la esclerosis múltiple.	11
2	Diagrama del protocolo de trasplante y recolección de muestras.	25
3	Comparación de métodos de estimación de tasa de filtración glomerular con Creatinina y Cistatina C.	29
4	Comparación de métodos con Creatinina y Cistatina C en el seguimiento de función renal en pacientes con esclerosis múltiple	30
5	Concordancia de métodos de estimación de tasa de filtración glomerular con Creatinina y Cistatina C. a. Gráfico de regresión lineal; b. Gráfico de Bland-Altman	33

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónico-inflamatoria del sistema nervioso central que causa neurodegeneración, daño axonal y desmielinización, y que puede llevar a impedimento neurológico progresivo, acompañado de sedentarismo y atrofia de fibras musculo-esqueléticas. Recientemente, el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) se ha popularizado para el tratamiento de EM.

La ciclofosfamida (Cy) es un fármaco quimioterapéutico frecuentemente utilizado en régimen de acondicionamiento en protocolos de TACPH, que ha demostrado efectos nefrotóxicos *in vivo*⁵³. Dichos efectos, también han sido documentados previamente en pacientes con EM y dado que en el pasado se ha registrado tasa de filtración glomerular (TFG) comprometida en estos pacientes, se resalta la necesidad de determinar métodos de estimación de función renal lo más veraces posibles. La creatinina sérica (sCr) es un analito ampliamente utilizado en combinación con distintas ecuaciones para la estimación de TFG. Se ha comprobado que dichos métodos de estimación de TFG con sCr tienen poca sensibilidad para detectar daño renal y puede ser influenciados por factores no glomerulares. Por otra parte, la Cistatina C en suero ($sCys$) ha sido propuesta como un marcador alternativo más confiable para este fin. El objetivo del presente trabajo fue determinar cuál es el método de estimación de TFG es más adecuado en pacientes con EM que reciben tratamiento con Cy previo a TACPH.

Se administró a 28 pacientes con EM, I.V. Cy (50 mg/kg) en un período de 120 minutos en los días pos-trasplante (D) - 11 y - 10 y en D - 2 y D - 1. Se realizó la recolección de muestras de sangre periférica para la determinación de sCr y $sCys$ en D - 11 (a), - 2 (b), + 3 a + 4 (c) y + 9 a + 10 (d). Se comparó TFG estimada (TFGe) con ambos analitos usando ecuaciones Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) vigentes.

Los resultados indican que la ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina no es fiable bajo este contexto clínico por la sospecha de subestimación tanto en determinaciones basales, como en la detección de reducción de TFG. La ecuación CKD-EPI 2012 Cistatina C es una ecuación más adecuada en la población de estudio seleccionada.

INTRODUCCIÓN

En medicina, no basta con preservar la vida de un paciente, sino que hay que preservar la calidad de vida e integridad. Para ello, los profesionales en ciencias de la salud deben de estar en la búsqueda constante de las mejores y más novedosas terapias que la ciencia médica pone al servicio de la práctica clínica. No obstante, el camino en la implementación de éstas es arduo y merece especial atención con el fin de velar por el bienestar del paciente.

Como se comentará más adelante en este trabajo, la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes jóvenes en edad productiva; es una entidad nosológica sumamente compleja e incapacitante. Las consecuencias no sólo son desastrosas física y emocionalmente; sino costosas en sí por la atención de sus complicaciones y por el tratamiento de la misma. El recurso económico es un tema inevitable en cualquier país; sea desarrollado o en vías de desarrollo, sea un servicio público o privado, sea en política o sea en salud, vengan de donde vengan los fondos; la realidad es que, siempre el poder adquisitivo será hasta cierto punto una limitante que determinará las posibilidades de que un paciente viva o no, y de la calidad de vida que gozará. Por esta razón, no basta con hacer investigación en el desarrollo de nuevas terapias, sino que es necesario desarrollar terapias eficientes y apegadas a la realidad de cada región geográfica.

Con los primeros estudios de TACPH como terapia alternativa para enfermedades autoinmunes en 1995, nace la esperanza de una terapia si no curativa; sí más efectiva en la limitación de la progresión y secuelas neurológicas de EM. Más tarde, con el desarrollo del método mexicano para el TACPH, el tratamiento de EM para una población de recursos limitados se hace plausible. No obstante, otros aspectos derivados del protocolo, tal como los efectos de los fármacos, deben ser aún estudiados en aras del perfeccionamiento del mismo.

Aunque en México, esta no es condición frecuente, su importancia no debe ser subestimada, pues en un mundo globalizado y sumamente dinámico, las posibilidades se vuelven palpables.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

- Observar y comparar el comportamiento de TFGe con sCr y $sCys$, en pacientes con EM a lo largo de su tratamiento con TACPH utilizando fórmulas CKD-EPI vigentes.
- Determinar si existe diferencia significativa entre la determinación de TFGe con sCr y con $sCys$ usando citadas fórmulas.
- Determinar si existe sobreestimación de TFG con sCr utilizando su respectiva ecuación CKD-EPI.

Objetivo Principal

- Determinar el método de estimación más adecuado para TFG en pacientes con EM entre los aquí estudiados.

MARCO TEÓRICO

Esta sección busca la recopilación de información respecto a la esclerosis múltiple y situar al lector en la frontera del conocimiento sobre el tratamiento con TACPH, sustentando la posibilidad del daño renal en el transcurso de este y proponiendo la mejor opción para la vigilancia renal en estos pacientes.

Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónico inflamatoria del sistema nervioso central que causa daño axonal, desmielinización y neurodegeneración¹; frecuentemente diagnosticada durante la tercera o cuarta décadas de vida y que puede conducir a limitación neurológica progresiva². La formación de nuevas lesiones debido a reconocimiento de proteínas de mielina por parte de las células T, es frecuente en pacientes con EM activa³.

El impacto de la enfermedad en el mundo entero es de más de 2 millones de afectados, mientras que en Estados Unidos se estima al menos 400,000 personas con el padecimiento⁴. En México, se ha reportado una de las prevalencias más bajas, 1.6/100,000 basado en un estudio realizado en la Ciudad de México⁵. No obstante, en trabajos más actuales, se reportan prevalencias más elevadas de entre 15 – 30/100,000 habitantes^{6,7}.

Fisiopatología

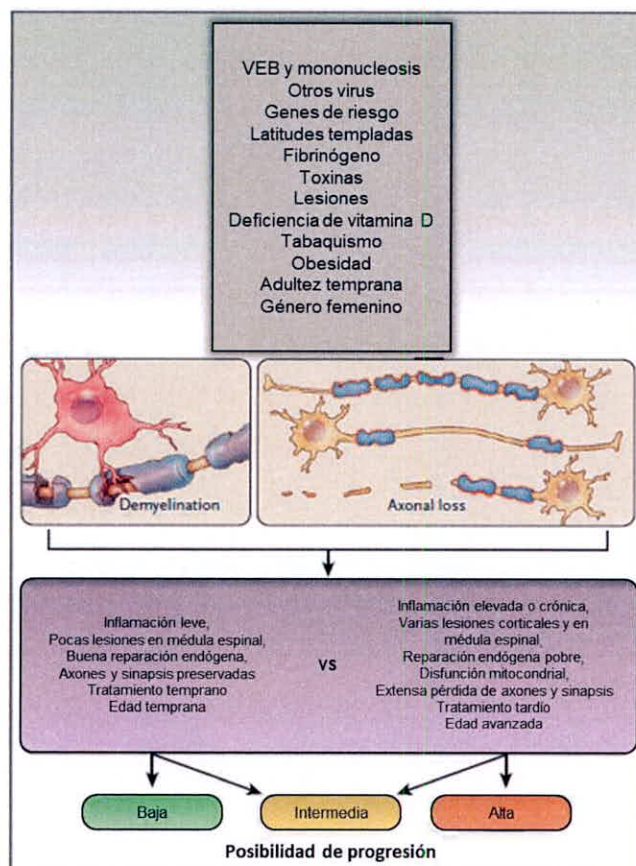
El mecanismo patológico de la EM no se comprende muy bien. Se ha postulado la naturaleza multifactorial de la esclerosis múltiple, atribuyendo su origen a una combinación de factores genéticos y ambientales (**Figura 1**). Se sabe que la inmunidad adaptativa juega un rol crítico en el desarrollo de la enfermedad, así como la interacción entre el sistema inmune, glía y neuronas que origina el daño al tejido⁸.

La EM es considerada una enfermedad autoinmune mediada por Linfocitos T Cooperadores Th1 y Th17 e inducida por primo-contacto con un antígeno aún desconocido que produce la activación de éstas con la

consecuente destrucción de la barrera hematoencefálica y migración a sistema nervioso central (SNC)⁹. La mayor participación de la inmunidad humoral en esta patología radica en la producción de anticuerpos por los Linfocitos B. Éstos se encuentran comúnmente en LCR (bandas oligoclonales)¹⁰ y se relaciona de manera importante con algunas lesiones de EM¹¹, además se ha observado buena respuesta sintomática y en limitar la formación de nuevas lesiones al reducir la concentración y producción de anticuerpos¹².

Por otra parte, aunque menos comprendido, se ha identificado un rol importante de las células del sistema inmune innato en la patogénesis de EM; a través de la infiltración de macrófagos sanguíneos a lesiones activas y la remoción de detritos de mielina y productos de la reacción inflamatoria. También se han observado presencia de abundantes microglías en lesiones con función aún incierta¹³.

Figura 1. Riesgos, desencadenantes, modificadores y cursos de la esclerosis múltiple.



* Los factores genéticos y ambientales, o combinación de estos, varían entre individuos, lo cual resulta en predisposición, inicio y modificación del curso de la EM. Parte superior: factores propuestos con evidencia de su influencia en el desarrollo de lesiones inflamatorias y desmielinizantes. Parte inferior: características de lesiones y consecuencias que modifican el riesgo de progresión. Modificada de: Reich, et al. 2018¹⁰

Tipos de esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad que se caracteriza por su gran heterogeneidad en sintomatología, en el curso de la misma y en sus resultados. Para fines clínicos, la enfermedad se ha dividido en fenotipos o “tipos de Esclerosis Múltiple”. La primera clasificación fue propuesta y establecida por la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos (NMSS), esta incluía:

- Esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS)
- Esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS)
- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS)
- Esclerosis múltiple progresiva recidivante (PRMS)

Éste último tipo fue posteriormente eliminado y se añadió a la clasificación el Síndrome Clínico Aislado (CIS)⁹, el cual representa un primer evento clínico fuertemente sugestivo de enfermedad desmielinizante pero sin alcanzar suficiente diseminación para considerarlo Esclerosis Múltiple definitiva¹⁴.

Una descripción general de los diferentes tipos de EM se detalla en la **Tabla 1**. El Síndrome Radiológico Aislado, aunque motivo de atención para la comunidad de EM, no será detallado en este trabajo debido a que no se considera un fenotipo de EM distinto¹⁵.

Diagnóstico

Se ha comentado previamente la compleja naturaleza de la EM, tal se proyecta también en su diagnóstico, el cual se realiza de una manera integral utilizando hallazgos clínicos, herramientas de imagen y biomarcadores de laboratorio como evidencia para este fin¹⁶. Desde sus inicios, el diagnóstico de EM ha sido soportado en los principios gemelos de actividad de enfermedad diseminada típica: diseminación en tiempo (DIT) y diseminación en espacio (DIS). Sin embargo, la falta de precisión en el diagnóstico ha obligado a la constante revisión y actualización de dichos criterios desde los primeros establecidos en 1965¹⁷.

Tabla 1. Descripción de fenotipos de esclerosis múltiple

Fenotipo	Definición de enfermedad y curso (2013) ¹⁵	
Síndrome Clínico Aislado (CIS)	Fenotipo recientemente agregado: se refiere a un primer episodio de desmielinización inflamatoria en el SNC que puede convertirse en EM	
Esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS)	Episodios de empeoramiento agudo de la funcionalidad neurológica (nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas existentes) con recuperación total o parcial y sin aparente progresión de la enfermedad; puede caracterizarse posteriormente como:	
	Activa: muestra evidencia de nuevas recaídas, nuevas lesiones evidenciadas con gadolinio y/o nuevas o crecimiento de lesiones T2 en RMN en un período de tiempo determinado; y/o	En deterioro: Definido como incremento en la incapacidad confirmada por un periodo de tiempo específico siguiente a la recaída.
	No activa: no muestra evidencia de actividad de la enfermedad	Estable: definida como falta de evidencia de incremento en incapacidad en un determinado periodo de tiempo seguido a la recaída
Esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS)	Continuo empeoramiento de la función neurológica desde el inicio de los síntomas, sin remisiones o recaídas iniciales: puede caracterizarse posteriormente como:	
	Activa: muestra evidencia de nuevas recaídas, nuevas lesiones evidenciadas con gadolinio y/o nuevas o crecimiento de lesiones T2 en RMN en un período de tiempo determinado; y/o	Con progresión: evidencia de empeoramiento de la enfermedad con una medida objetiva de cambio ^a en un determinado período de tiempo
	No activa: no muestra evidencia de actividad de la enfermedad	Sin progresión: sin evidencia de empeoramiento de la enfermedad con una medida objetiva de cambio ^a en un determinado período de tiempo
Esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS)	Posterior a un curso inicial de remisión-recaída, la enfermedad se vuelve más progresiva constantemente, sin o con recaídas: SPMS puede caracterizarse posteriormente por:	
	Activa: muestra evidencia de nuevas recaídas, nuevas lesiones evidenciadas con gadolinio y/o nuevas o crecimiento de lesiones T2 en RMN en un período de tiempo determinado; y/o	Con progresión: evidencia de empeoramiento de la enfermedad con una medida objetiva de cambio ^a en un determinado período de tiempo con o sin recaídas.
	No activa: no muestra evidencia de actividad de la enfermedad	Sin progresión: sin evidencia de empeoramiento de la enfermedad con una medida objetiva de cambio ^a en un determinado período de tiempo
Esclerosis múltiple progresiva recidivante (PRMS)	Clasificación eliminada: PRMS - Los individuos que se diagnosticaron previamente con Esclerosis múltiple progresiva recidivante serían considerados actualmente en la clasificación de Esclerosis múltiple primaria progresiva: Activa (en el momento de recaídas o lesiones nuevas en RMN) o no activa.	

^aPor ejemplo, la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS). RMN = Resonancia Magnética. Fuente: tabla modificada de Klineova y Lublin, 2018⁹

El primer panel internacional para el diagnóstico de EM se convocó en Julio del 2000, de éste se produjeron los criterios del 2001, los cuales se denominaron "Criterios McDonald"¹⁶. A través del tiempo y de las sucesivas iteraciones de 2005 y 2010, la meta del panel ha sido asegurar la precisión del diagnóstico en el menor tiempo posible para permitir certeza en el diagnóstico y una intervención terapéutica pronta¹⁷ incorporando paraclínicos que suplementen los hallazgos de la evaluación clínica¹⁶. El último panel para revisión de criterios de diagnóstico para pacientes con EM se realizó en 2017, concluyendo los criterios en la **Tabla 2**.

Aunque entre citados paraclínicos se incluyen principalmente estudios de imagen (e.g. Resonancia Magnética), existen marcadores de laboratorio que han sido evaluados en distintas muestras biológicas para diagnóstico o pronóstico en EM; sin duda los de mayor utilidad se han encontrado en el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR)¹⁸, dónde reflejan la actividad de células inflamatorias en el desarrollo y progresión de lesiones desmielinizantes y degeneración neuronal¹⁹⁻²². En la **Tabla 3** se muestra una recopilación de marcadores evaluados para su utilidad en EM.

Repercusión socioeconómica y comorbilidades

La situación del paciente con EM es sumamente complicada y empeora con el tiempo. Por un lado, la progresiva discapacidad lo hace gradualmente incapaz de realizar tareas por sí solo, lo cual lo inhabilita para el desempeño de ciertas actividades y por el otro, la afección trae consigo comorbilidades que son potencialmente graves, incluyendo algunas emocionales.

Se ha demostrado que la progresión de la enfermedad y sus consecuencias, afectan la calidad de vida, en especial en lo consecuente al grado de discapacidad y al estatus de empleo, mostrando grados de percepción de menor calidad de vida en mujeres que en hombres²⁵. Esto resulta verosímil en el sentido psicológico de la pérdida de autorrealización en etapas productivas de vida. Sin embargo, las consecuencias son aún más palpables que la percepción de calidad de vida.

Tabla 2. Resumen de la actualización 2017 del criterio de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Presentación Clínica	Número lesiones con evidencia objetiva	Criterio adicional para diagnóstico de EM
En paciente que ha sufrido ataque típico / presentación de CIS		
≥ 2 ataques	≥ 2	Ninguno. (Se han cumplido DIT y DIS)
	1 (Con evidencia histórica clara de ataque previo que involucra lesión en localización diferente)	
	1	Evidencia de DIS por uno de estos criterios: • Ataque clínico adicional que implica un sitio en SNC diferente • ≥ 1 lesiones T2 típicas de EM en 2 o más áreas de SNC (<i>i.e.</i> periventricular, cortical yuxtacortical, infratentorial o médula espinal)
1	≥ 2	Evidencia de DIT por uno de estos criterios: • Ataque clínico adicional • Presencia simultánea de lesiones típicas de EM por RMN con o sin contraste; o lesión T2 o por RMN con contraste en comparación con un escaneo basal (Sin considerar el tiempo en que se realizó el escaneo basal) • Bandas oligoclonales en LCR
	1	Evidencia de DIS por uno de los siguientes criterios: • Ataque adicional que implica diferentes sitios del SNC; • ≥ 1 lesiones T2 típicas de EM o más áreas del SNC en (<i>i.e.</i> periventricular, cortical yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) Adicional a: Evidencia de DIT por uno de estos criterios: • Ataque clínico adicional • Presencia simultánea de lesiones típicas de EM por RMN con y sin contraste; o lesión T2 o por RMN con contraste en comparación con un escaneo basal (Sin considerar el tiempo en que se realizó el escaneo basal) • Bandas oligoclonales en LCR
En paciente con progresión constante desde la presentación de la enfermedad		
Un año de progresión de enfermedad (retrospectivo o prospectivo)	-	Evidencia de DIS por al menos dos de los siguientes criterios: • ≥ 1 lesiones T2 típicas en EM (periventricular, cortical, yuxtacortical, o infratentorial) • Bandas oligoclonales en LCR

* Lesión T2 = Lesión hiperintensa en resonancia magnética (RMN) ponderada en T2.

*Previo a diagnóstico de EM: 1) Se requiere descarte de las condiciones más probables; 2) Se requieren demostración de diseminación de lesiones en SNC en dimensiones de espacio y tiempo. Fuente: tabla adaptada de Thompson, *et al.* 2018¹⁶.

Tabla 3. Marcadores con probable utilidad clínica en esclerosis múltiple

Marcador		Utilidad	
Líquido Cefalorraquídeo (LCR)			
Cadena ligera (CLN) y pesada de neurofilamento (CPN)	• Refleja daño axonal • Altas cantidades de CPN puede predecir atrofia pronunciada de cerebro y médula espinal con seguimiento a largo plazo con dispositivos volumétricos a largo plazo		
Proteína ácida fibrilar glial (PAFG)	Marcador de disfunción de la activación de células gliales		
Suero			
Vitamina D3	Niveles bajos se asocian a alto riesgo de EM		
Anticuerpos anti-acuaporina 4	• Diferenciación entre varias enfermedades desmielinizantes • Marcador diagnóstico de enfermedad de Devic • Marcador diagnóstico de neuromielitis óptica		
Anticuerpos anti-virus JC	Riesgo de complicación después de tratamiento con natalizumab		
Anticuerpos anti-interferón	Baja eficacia de tratamiento		
CD163 soluble (sCD163)	Asociado a activación de macrófagos		
Quimiocina CXCL13	Indicativo de activación de Linfocitos B		
Osteopontina (OPN)	• Indicativo de activación de Linfocitos T • Expresada en altas cantidades en lesiones de EM • Significativamente elevada en sangre y LCR de pacientes con EM en comparación con sujetos sanos		
Neopterina	Marcador de inflamación crónica		
Lípido 654	• Marcador de inflamación inducido por cambios en el microbioma intestinal • Expresado en niveles altos en pacientes sanos en comparación con pacientes de EM		
Anticuerpo Anti-canal de potasio KIR4.1 (Anti-KIR4.1)	Presente en 47 % de pacientes con EM y ausente en sujetos sanos		

Fuente: realización propia en base a referencias ^{18,21-24}

Debido a que la EM se acompaña de un estilo de vida sedentario²⁵ en parte por la disminución de la función neuromotora, así como a causas psicológicas. Entre las comorbilidades documentadas en estos pacientes se incluyen hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC); algunos trastornos mentales como depresión y ansiedad²⁶, y condiciones nocivas para la salud como obesidad y tabaquismo²⁷⁻³⁰, los cuales son conocidos causantes de serios problemas de salud. Por otra parte, es bien sabido que los pacientes con EM sufren alteración de fibras musculo-

esqueléticas que contribuyen a reducir la fuerza, principalmente de extremidades inferiores, independientemente del tipo o severidad de la enfermedad³¹⁻³⁴.

Adicional a esto, el paciente con EM se enfrenta a retos de financiamiento de su tratamiento. La era moderna del tratamiento de EM inició en 1993 con la aprobación del primer agente de la “Terapia modificadora de enfermedad (DMT)”, desde entonces varios fármacos se han introducido al repertorio de opciones terapéuticas que existen en la actualidad; incluso ofrecen la posibilidad personalizar el tratamiento de cada paciente^{35,36}. No obstante, estos tratamientos aun que tienen cierta efectividad en evitar la actividad de la enfermedad a corto plazo, y reducir o prevenir la invalidez a largo plazo cuando se inicia en estadios tempranos^{37,38}; éstos pueden representar los principales costos de manejo de la enfermedad para el paciente bajo estas circunstancias³⁹ y en ocasiones sobrepasan los límites de tolerancia de costos de los sistemas de salud⁴⁰.

Se estima que los costos de salud derivados de EM dependen directamente de la severidad de la enfermedad, reportándose montos de hasta \$77,938 US⁴⁰ y €11,785.35¹. Paradójicamente, se ha reportado que altos costos derivados del uso de DMTs desde etapas tempranas de la enfermedad se asocian a menores riesgos de progresión a corto y largo plazo. Este hecho, aunque justificado, evidencia la gran carga económica que la EM significa para la sociedad y el paciente. No obstante, aunque algunos pacientes suelen tener cobertura de prima de gastos médicos mayores o seguridad social pública, no todos se encuentran en esta suerte, lo cual les plantea una seria complicación.

Tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Desde 1995, el TACPH ha sido un tratamiento alternativo para pacientes con enfermedades autoinmunes⁴¹. Recientemente, se ha vuelto un tratamiento popular para gran cantidad de dichas enfermedades, debido a su alta tasa de éxito y su relativamente bajo costo⁵.

La base del TACPH como tratamiento en EM se fundamenta en la erradicación de células T autorreactivas por medio de altas dosis de quimioterapia y el reinicio del sistema inmune por la infusión de células progenitoras hematopoyéticas (CPH)^{6,7}. En 1997, se publicó el primer estudio

piloto sobre la factibilidad del TACPH como terapia en EM progresiva⁴². Desde entonces el procedimiento y sus resultados han sido materia de estudio, en que miles de pacientes han sido tratados exitosamente.

Aunque este procedimiento no está incluido entre los tratamientos estándar en las guías de atención para EM, se ha propuesto como tratamiento especialmente en pacientes jóvenes con RRMS que sufren frecuentemente de episodios severos de discapacidad neurológica y refractariedad a terapia estándar con DMTs; en virtud del gran desempeño que se obtiene en estos casos⁴³. Además, se ha demostrado recientemente una disminución de la tasa de mortalidad a menos del 1.3%⁴⁴⁻⁴⁷ y una supervivencia libre de progresión con rangos del 47 al 100%⁴⁸, debido al cambio de regímenes de acondicionamiento que suponen una menor toxicidad al paciente; lo cual representa un avance desde el inicio de la implementación de TACPH como tratamiento para EM.

Por otra parte, considerando que el TACPH no es tratamiento de primera línea para EM; es muy probable que los pacientes en busca de dicha opción terapéutica hayan sido tratados previamente con distintos esquemas de fármacos, incluyendo inmunosupresores y antibióticos. Por tanto, la probabilidad que éstos sean diagnosticados con deterioro renal previo a TACPH es mayor.

Función renal en pacientes con esclerosis múltiple

Previamente, se ha encontrado TFG comprometida en pacientes con EM⁴⁹. El origen de la insuficiencia renal puede atribuirse tanto a vejiga neurogénica, como a perfusión renal reducida de origen iatrogénico o nefritis intersticial alérgica^{50,51}

Es bien sabido que algunos fármacos usados para tratamiento de EM pueden causar infecciones como efecto colateral y, por tanto, los pacientes necesitan administración de antibióticos. Éstos se conocen como la principal causa de nefropatía asociada a fármacos; son los responsables de la nefropatía intersticial aguda o nefropatía túbulo-intersticial debido a dos diferentes mecanismos patofisiológicos: 1) proceso inmunológico inducido por fármaco y 2) acción directa debido a acumulación del fármaco⁵².

Los pacientes que reciben TACPH, reciben quimioterapia y a pesar de sus dramáticas mejoras en la supervivencia y en la tolerabilidad de fármacos, la nefrotoxicidad continúa siendo una complicación importante de la misma.

Toxicidad por ciclofosfamida

La Cy es un fármaco quimioterapéutico frecuentemente utilizado en régimen de acondicionamiento que ha demostrado efectos nefrotóxicos *in vivo*⁵³, por tanto puede ocasionar daño renal a pacientes bajo tratamiento, ya que éstos órganos son la vía principal de eliminación para dicho antineoplásico y sus metabolitos⁵⁴⁻⁵⁸. Los efectos renales pueden ocurrir por la toxicidad innata del fármaco y factores relacionados al paciente y al fármaco en conjunto⁵⁴.

Aunque la Cy se ha demostrado menos nefrotóxica que otros fármacos relacionados, ha resultado involucrada en secuelas en vías urinarias como cistitis hemorrágica⁵⁴. Por lo que tomando en cuenta el estado renal de los pacientes con EM previo a TACPH, es imperioso tomar precauciones en la administración de este tipo de drogas, pues una insuficiente valoración del estado renal y/o una dosis elevada del quimioterapéutico puede culminar en daño irreversible en dichos pacientes. El efecto de la Cy ha sido documentado previamente en pacientes con EM⁵⁹.

Determinación de la función renal

La TFG es el indicador ampliamente aceptado como el mejor índice de función renal, ya que generalmente disminuye después del daño al órgano; siendo en la actualidad las ecuaciones CKD-EPI las recomendadas para su estimación⁶⁰.

La creatinina (Cr) es el producto de degradación de la creatina-fosfato por la enzima creatinina fosfocinasa, este metabolito es producido en músculo esquelético y transportado al torrente sanguíneo para ser excretado finalmente por filtración renal. La reducción de función renal da lugar a una acumulación de Cr en plasma¹⁴ y, por lo tanto, ha sido utilizada ampliamente como marcador para la estimación de TFG. Sin embargo, se ha comprobado que la TFG estimada con sCr tiene poca sensibilidad y puede ser influenciada por factores

no glomerulares como masa muscular, género, edad, etnia e ingesta proteica. En pacientes con EM, la atrofia en músculo estriado podría causar sobreestimación de TFG tal como se ha demostrado previamente en adultos mayores¹⁶.

Por otro lado, la α_1 MIH es una proteína de 122 aminoácidos, no glucosilada de 13 kDa que ha sido propuesta como un marcador más confiable para estimación de TFG en virtud de que cumple con características deseables para este fin, como el hecho de no ser influenciada por factores no glomerulares como masa muscular¹⁷⁻¹⁹. Es integrante de la familia de los inhibidores competitivos de proteinasas de cisteína lisosomales y su función fisiológica involucra la proteólisis extracelular, modulación inmune y actividades antibacteriales y antivirales⁶⁵.

Esta es considerada como uno de los analitos que cumplen con las condiciones necesarias para ser un marcador endógeno de TFG⁶³⁻⁶⁵. Es producido por todas las células nucleadas, se libera al torrente sanguíneo con una vida media de 2 horas y su concentración en suero no depende de masa muscular o aporte proteico, lo cual reduce la influencia de edad, género y peso^{66,67}. Algunas características que la hacen especial es su producción constante, filtración glomerular libre, completa reabsorción y catabolismo por túbulos proximales sin reabsorción, y ausencia de secreción tubular⁶⁴. Aunque algunos estudios recientes han encontrado interferencias por ciertas condiciones como tabaquismo, distiroidismo descontrolado, rápido recambio celular y pacientes tratados con esteroides⁶⁸, α_1 MIH continúa siendo un método más confiable para la medición de TFG y detección de enfermedad renal crónica (ERC). En EM, este método podría superar las interferencias por la atrofia muscular.

A conocimiento del autor, no se han realizado estudios sobre la comparación entre la evaluación renal con Creatinina y Cistatina C usando fórmulas CKD-EPI actuales en pacientes con EM durante tratamiento con TACPH, tampoco se ha documentado una posible interferencia en la estimación de TFG con α_1 MIH en pacientes con EM.

METODOLOGÍA

En este capítulo se esbozan las directrices que se habrán de seguir para lograr los objetivos del estudio; se plantean las hipótesis y los medios para comprobar o refutar las mismas.

Planteamiento del problema

La Cy es un conocido agente quimioterapéutico que ha demostrado tener menor nefrotoxicidad en comparación con otros fármacos homólogos. No obstante, esta potencial complicación debe ser considerada en pacientes con EM en virtud de su naturaleza farmacológica, la posible susceptibilidad generada por esquemas terapéuticos previos y por factores que involucra el sometimiento al protocolo de TACPH. Por esta razón es imprescindible vigilar de cerca el efecto de esta droga sobre la filtración glomerular de dichos pacientes con métodos adecuados. Dicho efecto, ha sido documentado previamente en pacientes con EM⁵⁹.

En la práctica clínica de países en desarrollo, los marcadores exógenos son poco utilizados para el cálculo de TFG por cuestiones de recursos y laboriosidad, y generalmente el cálculo de ésta se basa en la cifra de sCr . Sin embargo, cómo se ha planteado previamente, los pacientes con EM tienen características derivadas de su condición que podrían interferir con el cálculo de TFGe al estimarse con sCr en comparación con el realizado con $sCys$. Considerando esto, es importante determinar qué metodología para TFGe es más adecuada en estos pacientes, dada a la posibilidad de compromiso renal; entendiéndose cómo “adecuada”, aquella que provea resultados veraces en la población en el momento de estudio. A conocimiento del autor, esto no ha sido evaluado previamente en la literatura para pacientes con esta condición.

La cohorte de pacientes estudiada en esta investigación, aunque limitada, permite el seguimiento de la evolución de TFGe; permitiendo comparar y detectar diferencias en cada etapa del protocolo de trasplante y entre ambas metodologías. La limitación del presente estudio radica en la naturaleza endógena de ambos marcadores y, por tanto, en la ausencia de un método de referencia para el cálculo de TFGe. No obstante, esta deficiencia puede ser

Tabla 4. Características generales de los grupos de estudio.

Características del grupo	Grupo EM	Grupo Control
Media de Edad (Años)	49	36
Mediana Edad (Años)	52	38
Límite Superior Edad (Años)	67	55
Límite Inferior Edad (Años)	29	17
Mujeres	71%	60%
Hombres	29%	40%

Fuente: Elaboración propia en base a resultados

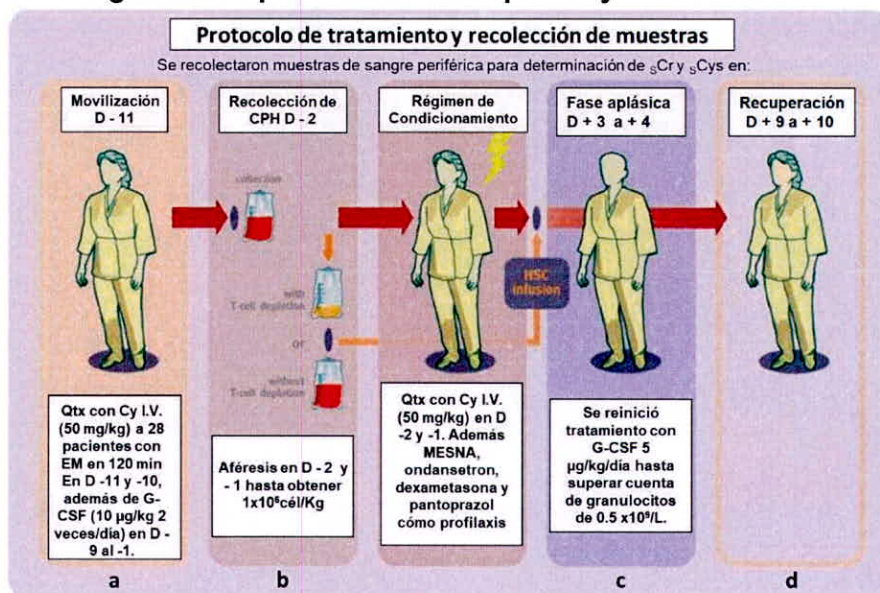
Protocolo de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

Se llevó a cabo la fase de movilización con Cy y Filgrastim (G-CSF). Se administró I.V. Cy (50 mg/kg) en un período de 120 minutos en los días pos-trasplante (D) - 11 y - 10, así como G-CSF S.C. (dos dosis diarias de 10 µg/kg) en D - 9 al - 1. Se llevó a cabo aféresis en D - 2 para obtener al menos 1×10^6 células CD34⁺ viables/kg. Para el acondicionamiento se administró Cy (50 mg/kg) en D - 2 y D - 1 seguido por MESNA, ondansetron, dexametasona y pantoprazol como profilácticos. Se reinició la aplicación de 5 µg/kg de G-CSF hasta que la cuenta de granulocitos fue superior de $0.5 \times 10^9/L$. La **Figura 2** muestra un diagrama general del protocolo de TACPH que define los eventos estudiados en este trabajo.

Muestras Biológicas

Se realizó la recolección de muestras de sangre periférica para la determinación de sCr y sCys en D - 11 (a), - 2 (b), + 3 a + 4 (c) y + 9 a + 10 (d) agendando cada paciente en función del grupo de tratamiento al que pertenecía. Los especímenes se concentraron y almacenaron a -20°C hasta el día de análisis en conjunto. En la **Tabla 5** se despliega el cronograma con las actividades agendadas del protocolo de trasplante y toma de muestra para el estudio.

Figura 2. Diagrama del protocolo de trasplante y recolección de muestras



Fuente: modificado de Giovannoni G, s.f.⁷³

Instrumentación y control de calidad

Ambos analitos fueron determinados simultáneamente para las muestras recolectadas en cada evento.

La sCr se cuantificó en un equipo comercial UniCel® DxS 800 System Beckman Coulter® mediante método cinético de Jaffé modificado, en el cual la creatinina reacciona con ácido pícrico en pH alcalino⁷⁴. El control de calidad interno para el mensurando se realizó con material de tercera opinión Lyphocheck® marca Bio-Rad® en dos niveles, liofilizado y reconstituido con 5 mL de agua destilada con pipeta volumétrica. Por otro lado, $sCys$ fue determinada en un equipo comercial Dade Behring System® Siemens® por inmunoensayo (Siemens Cystatin C Immunoassay)⁷⁵. El control de calidad interno para dicho analito se ejecutó con material de primera opinión N Latex Cystatin C en dos niveles. En todo caso siguiendo las especificaciones del fabricante. Ambos analitos participan en el programa de evaluación de la calidad externa del *College of American Pathologists* (CAP) con un desempeño favorable en el período comprendido desde el 2016 a 2018.

Tabla 5. Cronograma de actividades del protocolo de trasplante y toma de muestra.

D	Grupo			
	1	2	3	4
-11	M1 Cy			
-10	Cy	M1 Cy		
-9		Cy	M1 Cy	
-8			Cy	M1 Cy
-7				Cy
-6				
-5				
-4				
-3				
-2	M2 Aféresis Cy			
-1	Cy	M2 Aféresis Cy		
0	TACPH	Cy	M2 Aféresis Cy	
+1		TACPH	Cy	M2 Aféresis Cy
+2			TACPH	Cy
+3				TACPH
+4	M3			
+5				
+6			M3	
+7				
+8				
+9				
+10	M4			
+11				
+12			M4	
+13				

D = Día pos-trasplante; M = Toma de muestra de suero para determinación de TFG; Cy = Ciclofosfamida. Nota: D señalados para grupo 1 y se desfasan + 1 D con cada grupo sucesor. Fuente: elaboración propia en base a protocolo.

La TFG_e fue calculada utilizando las ecuaciones CKD-EPI 2009 Creatinina, CKD-EPI 2012 Cistatina C y CKD-EPI 2012 Creatinina – Cistatina C. Las fórmulas CKD-EPI⁶⁰ se detallan en el **ANEXO 2**.

Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas y gráficos de datos para la comparación de los resultados por estos métodos, fueron realizadas con software estadístico MedCalc 12.5.0.0 (Ostend, Bélgica).

Función renal por ambos métodos en estado basal

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando Análisis de Varianza (ANOVA) de un factor para contrastar diferencias de resultados entre CKD-EPI 2009 Creatinina y CKD-EPI 2012 Cistatina C en (1) grupo EM en estado basal y Control, es decir, previo al tratamiento.

Seguimiento de función renal a través del tratamiento

Se utilizó ANOVA de dos factores con mediciones repetidas para analizar diferencias en la determinación de TFG_e del grupo de EM a través de los eventos de la terapia, haciendo uso de las ecuaciones CKD-EPI 2009 Creatinina y CKD-EPI 2012 Cistatina C.

Detección de cambios en la función renal

Se realizó prueba de T pareada para diferencia de medias y Test de Levene (LT) para comparación de varianzas de TFG_e por las tres fórmulas CKD-EPI citadas, en los siguientes puntos de trascendencia: (2) eventos “a” y “c” (antes y después de tratamiento con Cy), (3) eventos “c” y “d” (después de tratamiento con Cy y posterior al período de recuperación) y (4) eventos “a” y “d” (antes y posterior al tratamiento) en pacientes con EM. Adicionalmente se analizó (5) la diferencia entre TFG_e basal en grupo EM y Control.

Concordancia de métodos con Creatinina y Cistatina C para estimación de tasa de filtración glomerular

El total de determinaciones ($n = 112$ para grupo EM y $n = 20$ para grupo control) por CKD-EPI 2009 Creatinina, CKD-EPI 2012 Cistatina C y CKD-EPI 2012 Creatinina - Cistatina C se contrastaron mediante correlación lineal y gráfico de Bland-Altman para analizar concordancia entre ambos métodos.

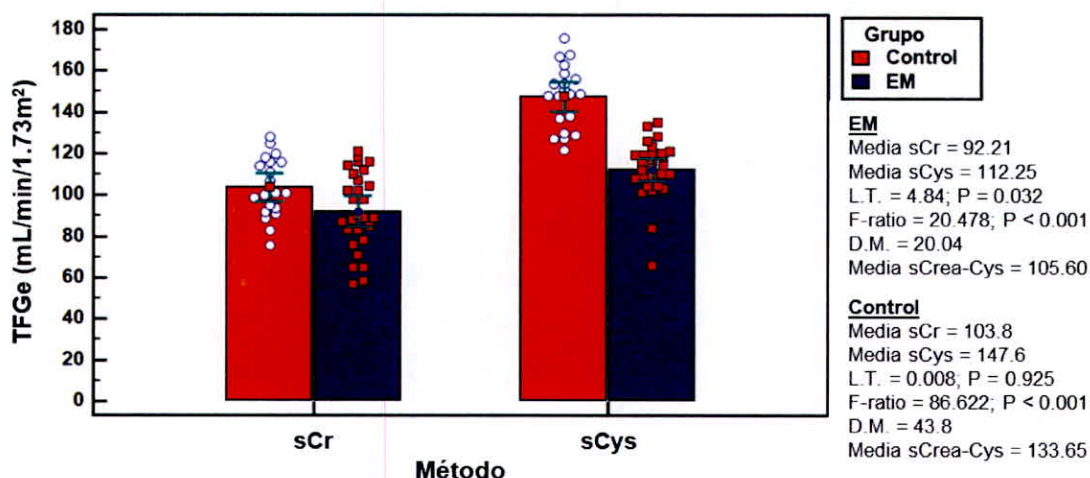
RESULTADOS

Este apartado despliega sistemáticamente los resultados obtenidos de las pruebas seleccionadas para el análisis de datos obtenidos en el experimento.

Función renal por ambos métodos en estado basal

Los resultados del análisis ANOVA de un factor utilizando TFGe con fórmulas CKD-EPI 2009 Creatinina y CKD-EPI 2012 Cistatina C mostraron diferencia de medias y de varianzas significativas entre ambos métodos en el grupo EM; así como diferencia de medias significativa, pero de varianzas no significativa en el grupo control (I.C. 95%) como se muestra en la **Figura 3**.

Figura 3. Comparación de métodos de estimación de tasa de filtración glomerular con Creatinina y Cistatina C.



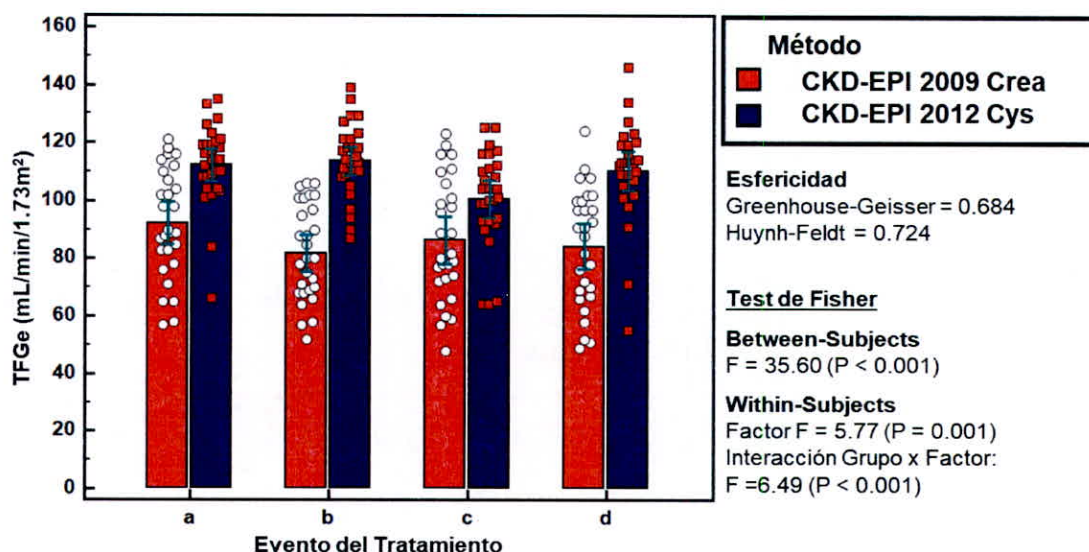
L.T. = Test de Levene; D.M. = Diferencia de Medias. Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Seguimiento de función renal a través del tratamiento

El ANOVA de dos factores y mediciones repetidas, exhibió esfericidad (ϵ) de Greenhouse-Geisser's de 0.684 y Huynh-Feldt's de 0.724, que describe una población relativamente homogénea ($P > 0.05$) con varianzas similares entre eventos del tratamiento para el grupo de EM. Por otra parte, la prueba de efectos

entre grupos, muestra diferencia significativa entre ambos métodos (Between-subjects; $F = 37.60$, $P < 0.05$); al igual que una diferencia significativa entre las determinaciones de TFG_e por el mismo método (Within-subjects; $F = 5.77$, $P < 0.05$), dependiente del momento de cada determinación realizada (Group x Factor; $F = 6.49$, $P < 0.05$) (**Figura 4**).

Figura 4. Comparación de métodos con Creatinina y Cistatina C en el seguimiento de función renal en pacientes con esclerosis múltiple.



L.T. = Test de Levene; D.M. = Diferencia de Medias. Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Detección de cambios en la función renal

Es de interés observar que en la prueba de T pareada (2) entre eventos “a” y “c” en el grupo EM, se encontró diferencia significativa al utilizar la ecuación CKD-EPI 2012 Cistatina C, pero no al utilizar CKD-EPI 2009 Creatinina (Diferencia de medias (DM) = -5.78; $P = 0.1474$). Mientras que (3) entre eventos “c” y “d” se observa cambio significativo únicamente por CKD-EPI 2012 Cistatina C. Finalmente, esta misma ecuación registra cambio no significativo (4) entre la TFG_e de los eventos “a” y “d” (basal y en etapa de recuperación). Las medias de (5) grupo EM en estado basal y Control fueron significativamente diferentes para las tres ecuaciones (**Tabla 6**).

Tabla 6. Comparación de métodos en la detección de cambios en la función glomerular en pacientes con esclerosis múltiple.

Método	Media		DM	P	IC	LT	P
(2)	a	c					
Crea	92.21	86.42	-5.78	0.1474*	-13.74 to 2.17	0.621	0.4340
Cys	112.25	100.64	-11.6	< 0.0001	-15.50 to -7.71	0.654	0.4220
Crea-Cys	105.6	94.53	-11.07	0.0004	-16.71 to -5.43	0.788	0.3790
(3)	c	d					
Crea	86.42	84.32	-2.1	0.6646*	-11.96 to 7.75	0.019	0.8910
Cys	100.64	110.32	9.67	0.0019	3.91 to 15.44	0.095	0.7590
Crea-Cys	94.53	99.35	4.82	0.2290*	-3.21 to 12.85	0.069	0.7930
(4)	a	d					
Crea	92.21	84.32	-7.89	0.0205	-14.46 to -1.31	0.457	0.5020
Cys	112.25	110.32	-1.92	0.4087*	-6.64 to 2.78	0.160	0.6910
Crea-Cys	105.6	99.35	-6.25	0.0377	-12.11 to 0.38	1.190	0.2800
(5)	a	GC					
Crea	92.21	103.8	11.58	0.0251	1.51 to 21.65	1.879	0.1770
Cys	112.5	147.6	35.35	< 0.0001	26.75 to 43.94	0.796	0.3770
Crea-Cys	105.6	133.65	28.04	< 0.0001	18.82 to 37.25	0.205	0.6530

LT = Test de Levene; DM = Diferencia de Medias; IC = Intervalo de Confianza; GC = Grupo Control; *Diferencia de medias no significativas. Crea-Cys = CKD-EPI 2012 Creatinina-Cistatina C; Crea = CKD-EPI 2009 Creatinina; Cys = CKD-EPI 2012 Cistatina C. Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Concordancia de métodos con Creatinina y Cistatina C para estimación de tasa de filtración glomerular

Se encontró que el método que mejor correlación tiene con el método de referencia para TFG_e en este trabajo, fue CKD-EPI 2009 Creatinina; con coeficientes de determinación de 0.8893 y de correlación de 0.9430 ($P < 0.0001$), así como diferencias de medias de los métodos de 13.6 y límites de concordancia relativamente estrechos, de 25.3 en gráfico de Bland-Altman. Los resultados de la comparación de métodos se observan en la **Tabla 7**.

Por otra parte, el análisis de correlación de métodos de TFG_e con sCr y $sCys$ utilizando las fórmulas ya mencionadas, resultó en un coeficiente de determinación de 0.4593 y de correlación de 0.6777 ($P < 0.0001$). El gráfico de Bland-Altman para estos métodos en grupos EM y Control, mostró una DM de -22.9 en EM y de -43.8 en grupo Control; con tendencia aleatoria en las

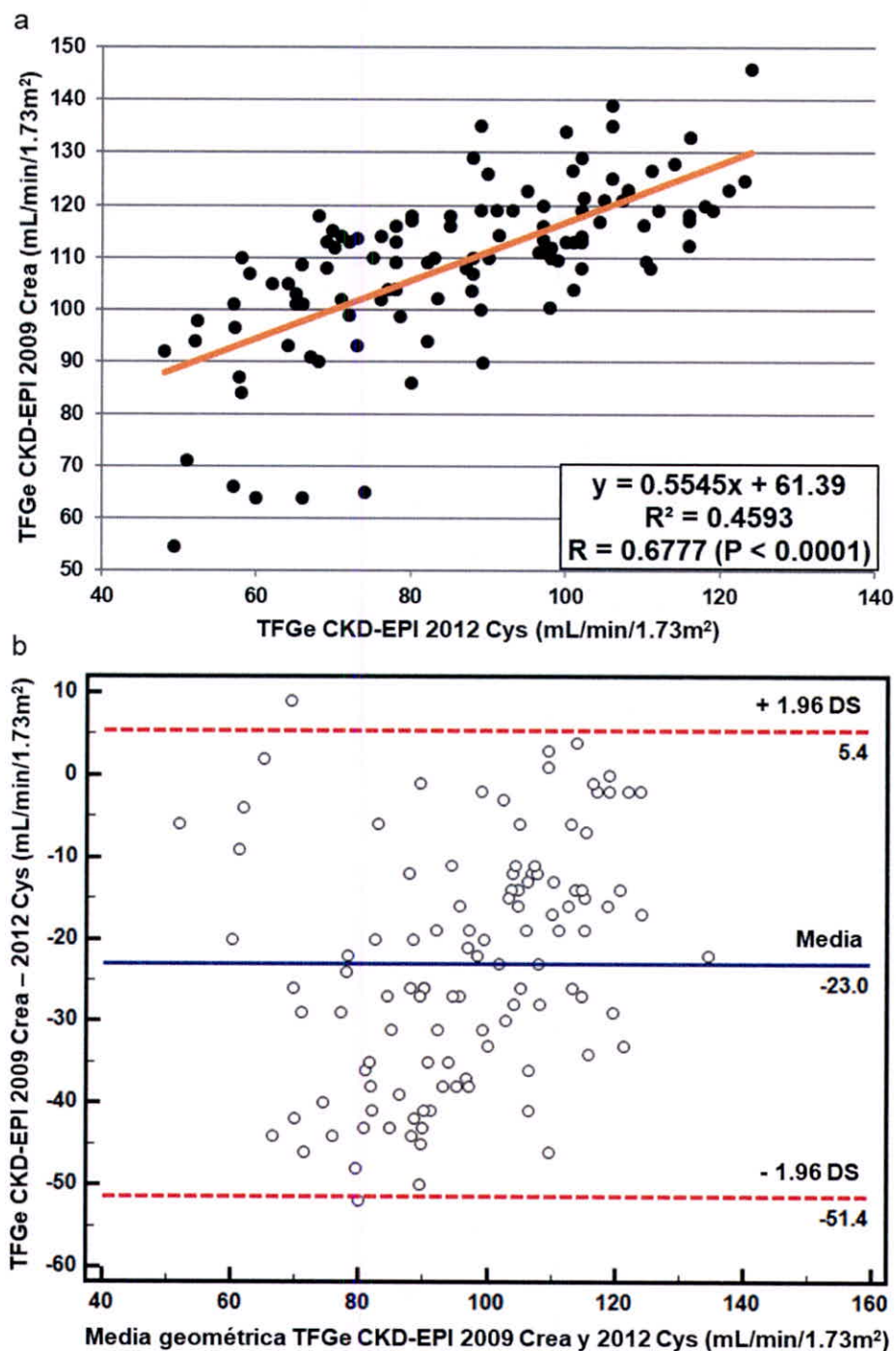
mediciones, la mayoría de ellas dentro de los límites de 1.96 desviaciones estándar (DS). Sin embargo, es necesario resaltar que estos límites de concordancia en el gráfico de Bland-Altman fueron demasiado grandes. La **Figura 5** muestra los resultados de las pruebas realizadas para concordancia analítica de ambos métodos.

Tabla 7. Resultados de análisis correlación y gráfico de Bland-Altman

Grupo	Comparación	R ²	R	P	DM	3.92 DS [†]	Patrón [†]
EM	Crea-Cys vs Crea	0.8893	0.9430	< 0.0001	13.6	25.3	Aleatorio
	Crea-Cys vs Cys	0.7561	0.8695	< 0.0001	-9.4	35.3	Aleatorio
	Crea vs Cys	0.4593	0.6777	< 0.0001	-23.0	56.8	Aleatorio
Control	Crea-Cys vs Crea	0.6727	0.8202	< 0.0001	29.9	34.3	Aleatorio
	Crea-Cys vs Cys	0.7212	0.8493	< 0.0001	-13.9	32.7	Aleatorio
	Crea vs Cys	0.1789	0.4229	0.0632*	-43.8	62.8	Aleatorio

Crea-Cys = CKD-EPI 2012 Creatinina-Cistatina C; Crea = CKD-EPI 2009 Creatinina; Cys = CKD-EPI 2012 Cistatina C. R² = Coeficiente de determinación, R = Coeficiente de correlación, DM = Diferencia de Medias, DS = Desviaciones Estándar. [†] El doble del límite de concordancia (1.96 DS) a cada extremo de la diferencia de medias de ambos métodos, comparados por gráfico de Bland-Altman. [†] Patrón de dispersión de las diferencias en cada determinación de TFGe por ambos métodos, comparados por gráfico de Bland-Altman. * Correlación no significativa. Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Figura 5. Concordancia de métodos de estimación de tasa de filtración glomerular con Creatinina y Cistatina C. a. Gráfico de regresión lineal; b. Gráfico de Bland-Altman



Coefficiente de correlación (R) y de Determinación (R²); DS = Desviaciones Estándar.
 Fuente: elaboración propia en base a resultados.

DISCUSIÓN

La atrofia muscular en pacientes con EM, ha sido descrita previamente de manera amplia en la literatura^{32-34,41}. Sin embargo, el impacto de esta condición en el cálculo de TFGe dependiente de creatinina en pacientes con EM, no había sido evaluado hasta el día de hoy.

La sobreestimación de TFG utilizando la ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina es un fenómeno que ha sido documentado en el pasado en pacientes con atrofia en fibras musculo-esqueléticas como son pacientes con distrofia muscular⁷⁶ y adultos mayores^{61,77}; enfermedades como HIV⁷⁸ y ciertas malignidades⁷⁹ que involucran caquexia, han mostrado generar también interferencia en el cálculo de TFGe con sCr . Así mismo, dicho efecto, ha sido observado en población india (que suele tener escasa masa muscular)⁸⁰, por lo que otros factores como etnia y aporte proteico de la dieta pueden estar involucrados en dicho fenómeno.

En el presente estudio, no se demostró sobreestimación de TFGe en pacientes con EM utilizando la ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina. Aún con la carencia de un método exógeno de determinación de TFG, puede inferirse esto con base en que los valores de dicha fórmula no exceden aquellos obtenidos con CKD-EPI 2012 Cistatina C y Creatinina-Cistatina C como se ha observado en otros estudios^{61,76,77,80}. Este hallazgo podría ser explicado por una atrofia muscular insuficiente para observar efecto alguno en el cálculo de TFGe en estos pacientes o bien a factores inherentes al desempeño de la fórmula estudiada. Por otro lado, resultados similares fueron evidenciados en el grupo control, corroborando valores menores de TFGe con CKD-EPI 2009 Creatinina en relación con las otras ecuaciones en estudio.

Cabe resaltar que, aunque existe un consenso de expertos sobre el mejor desempeño de esta ecuación en el intervalo de los 90 – 120 mL/min/1.73m²^{71,81}, se ha documentado que ésta tiende a subestimar TFG en pacientes diabéticos con filtración glomerular normal (> 90 mL/min/1.73m²)⁸²⁻⁸⁴, por lo que la imprecisión de dicha fórmula en poblaciones especiales no debe descartarse.

En el presente trabajo, se clasificaron 24 y 26 de 28 pacientes con EM en condición basal con TFG normal por las ecuaciones CKD-EPI 2012 Creatinina-Cistatina C y Cistatina C (respectivamente), mientras que la ecuación basada en sCr clasificó sólo 14 pacientes como tal. Observaciones similares respecto a la diferencia en la clasificación de estadios de ERC por estas dos fórmulas han sido registradas *a priori*⁸⁵. Cabe destacar, que estos pacientes no habían sido diagnosticados con ERC previamente, por lo que estas diferencias merecen ser corroboradas en el futuro en estudios longitudinales con enfoque de estadificación clínica para conocer las discordancias que pudiesen existir en el seguimiento de dichos pacientes en protocolo de TACPH.

El ANOVA de dos factores con mediciones repetidas para el grupo EM, mostró que existe diferencia entre los métodos para determinación de TFGe con sCr y $sCys$. Así mismo, exhibe diferencia significativa de función renal de los pacientes entre cada etapa del protocolo de TACPH; mostrando disminución gradual de TFGe posterior a la administración de cada ciclo de 50 mg/kg de Cy, que alcanza su punto más bajo justo después del trasplante; durante la fase aplásica (c). Esto apoya la observación de que, al diferir las dosis, este régimen retrasa la toxicidad; permitiendo el manejo de la misma de manera oportuna y sin perder efectividad en la movilización de CPH. También se aprecia que dicha diferencia, depende del momento de determinación de TFGe, por lo que se puede inferir que el régimen de tratamiento previo a TACPH, repercute de manera significativa a nivel renal en pacientes con EM y no puede pasar desapercibido cómo ha sido demostrado previamente por Ruiz-Argüelles, *et al.*⁵⁹.

Por otra parte, la diferencia de medias no significativa entre TFGe en pacientes con EM en condición basal y posterior a trasplante utilizando la ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina, sugiere que dicha ecuación posee escasa capacidad para detectar cambios de TFG y por tanto de daño renal; en virtud de ser la única en mostrar diferencia no significativa de TFGe en respuesta a la administración de Cy en estos pacientes. Múltiples estudios han demostrado que la creatinina no es un analito fiable con distintas ecuaciones para evaluar la TFG bajo administración de diferentes esquemas de quimioterapia⁸⁶⁻⁸⁹; otros resultados son más alentadores aunque no especifican los fármacos utilizados⁹⁰. Por si fuera poco, en la literatura escasean estudios de cohorte longitudinal que

hayan evaluado el desempeño de la ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina para detectar la reducción de TFG a corto plazo. Sin embargo, en algunos trabajos se considera que subestiman la reducción de la misma, en pacientes tratados con quimioterapia^{87,91} y diabéticos^{82,83}.

La utilidad de sCys para la detección y estadificación de ERC ha sido discutida ampliamente en la literatura con distintas fórmulas. Existen estudios que evidencian la factibilidad del uso de la fórmula CKD – EPI 2012 para dicho analito, en pacientes con malignidades bajo tratamiento con quimioterapéuticos^{92,93} y en pacientes en protocolo de TACPH⁹⁴, otros autores han concluido la inconveniencia del analito por su alta concentración en estos pacientes. Los resultados aquí obtenidos, para la ecuación CKD-EPI 2012 Cistatina C, evidenciaron su capacidad para reconocer: a) reducción significativa de TFGe en pacientes con EM del estado basal a posterior al trasplante (2, DM = -11.6, P = < 0.0001); b) recuperación de TFG de dichos pacientes, entre eventos posterior al trasplante y fase de recuperación (3; DM = 9.67, P = 0.0019) y c) diferencia no significativa entre TFGe en condición basal y posterior a fase de recuperación (4; DM = -1.92, P = 0.4087), lo cual indica restitución de la función renal basal al finalizar el protocolo de TACPH. No se realizó posterior seguimiento de TFG de estos pacientes, pero no se registró diagnóstico de ERC después de 12 a 24 meses en alguno de estos pacientes. Este es el primer trabajo que documenta el comportamiento y la utilidad de TFGe por la fórmula CKD-EPI 2012 Cistatina C en pacientes con EM en protocolo de TACPH.

La concordancia entre ambos métodos, utilizando las fórmulas CKD-EPI 2009 Creatinina y CKD-EPI 2012 Cistatina C fue muy pobre, aunque significativa estadísticamente. La diferencia de medias de las determinaciones en el gráfico de Bland-Altman, evidenció un sesgo negativo al utilizar sCr. No obstante, se acepta que ambos métodos de estimación son intercambiables, bajo la premisa de que la TFGe con ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina puede subestimar la función renal y que la correlación entre ambos métodos es escasa; tal como se ha observado previamente en otros estudios^{61,78,90}. Este resultado también se observó en el grupo control, aunque la diferencia entre las medias de las determinaciones fue más grande (DM = 43.8; 3.92 DS = 62.8 mL/min/1.73m²), lo cual puede ser debido a la diferencia de edad entre ambos grupos.

Es necesario discutir que, no obstante, la ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina posee la mejor concordancia con la fórmula de referencia entre las ecuaciones aquí evaluadas; mostró poca sensibilidad al cambio de TFG inducido por Cy y, adicionalmente, podría estar subestimando la reducción de la misma. Por esta razón, se sugiere que los resultados de TFGe con fórmula CKD-EPI 2009 Creatinina en pacientes con EM sometidos a protocolo de TACPH y en general en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, deben ser interpretados con precaución pues esto pudiese dar pie a diferente manejo terapéutico. Así mismo, es recomendable utilizar un segundo marcador para evaluar la TFG cuando las condiciones lo permitan.

Por otra parte, la fórmula CKD-EPI 2012 Cistatina C mostró correlación significativa, más no óptima ($R < 0.90$), en ambos grupos de estudio y se observaron cambios estadísticamente significativos entre las medias de TFGe determinadas en cada momento de estudio. Los sesgos de ambas fórmulas, deben ser analizados con más detalle en futuras investigaciones.

Cabe resaltar que, globalmente el costo de una sCr es más bajo que el de una determinación de $sCys$ en suero. Por esta razón, el uso de uno u otro analito queda a consideración del médico tratante en base a las posibilidades económicas y capacidad técnica del servicio de laboratorio clínico. Además, el contexto clínico del paciente debe ser considerado, particularmente en casos especiales que el de esta patología. En el presente estudio, ante sus limitaciones experimentales, se considera que la $sCys$ es más adecuada que sCr usando ecuaciones CKD-EPI vigentes, de acuerdo a los criterios que se definieron previamente. Se sugiere que estos hallazgos deben ser corroborados con un método de referencia que utilice marcadores exógenos.

CONCLUSIÓN

La ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina no sobreestima la TFG en pacientes con EM tratados con Cy en protocolo para TACPH. Por otro lado, los resultados indican que la ecuación no es fiable bajo este contexto clínico por la sospecha de subestimación tanto en determinaciones basales, cómo en la detección de reducción de TFG. La ecuación CKD-EPI 2012 Cistatina C es una ecuación más adecuada en la población de estudio seleccionada, en virtud de los hallazgos aquí documentados.

ANEXO 1. Hallazgos clínicos de pacientes con esclerosis múltiple

P	G	Edad	IMC	Tipo de EM	EDSS	Comorb	Etnia	Síntomas neurológicos	TE (Años)	Tratamiento previo
1	F	32	25.0	RRMS	2	ND	Caucásico	Debilidad bilateral en ambos miembros torácicos	4	Dimetil fumarato, acetato de glatiramer
2	F	47	17.9	SPMS	6	HTA (C)	Caucásico	Disreflexia autonómica, incoordinación motora de lado derecho	17	IFN β , baclofen, naltrexona
3	F	56	20.7	PPMS	6.5	ND	Caucásico	Limitación leve del lado derecho	11	IFN β , baclofen, natalizumab
4	F	55	31.1	RRMS	7	ND	Caucásico	Cuadriparesia, debilidad general, incoordinación motora de lado derecho, anomalías en la marcha	20	Baclofen, sertralina, ácido valproico
5	M	63	23.0	SPMS	7	ND	Caucásico	Paresia de miembros torácicos, hemiparesia de lado izquierdo	20	Acetato de glatiramer
6	M	52	21.8	SPMS	7	SVI	Caucásico	Hemiparesis de lado derecho, paresia distal, disreflexia autonómica	17	IFN β , mitoxantrona, acetato de glatiramer
7	F	60	19.5	SPMS	7	ND	Caucásico	Cuadriparesia, disreflexia autonómica, hemiplejía espástica de lado izquierdo, incoordinación motora bilateral	15	IFN β -1B, rituximab, natalizumab, dimetilfumarato
8	M	46	25.2	SPMS	7	ND	Caucásico	Cuadriparesia, nistagmo horizontal	14	Acetato de glatiramer, fingolimod
9	M	51	24.9	SPMS	5.5	HTA (C)	Caucásico	Hemiparesia de lado izquierdo	11	IFN β , esteroides, sipinimod
10	F	29	19.9	RRMS	3	TN	Caucásico	Hemiparesia de lado izquierdo, disreflexia autonómica, incoordinación motora bilateral	2	IFN β -1B, teriflunomida
11	M	43	22.8	SPMS	5	ND	Caucásico	Leve alteración cognitiva, ligera alteración de agudeza visual en lado izquierdo, hemiparesia desproporcionada de lado derecho	13	IFN β -1B, fingolimod
12	F	54	20.8	SPMS	6.5	ND	Caucásico	Paraparesia espástica, leve incoordinación bilateral de predominio en lado izquierdo	26	IFN β -1A, IFN β -1B, fingolimod
13	F	67	23.8	SPMS	5	HT, NT, OP	Caucásico	Alteraciones cognitivas, Paraparesia espástica de predominio en lado izquierdo, incoordinación moderada	12	Acetato de glatiramer
14	M	51	21.3	PPMS	6.5	ND	Caucásico	Disfagia intermitente, disreflexia autonómica, incoordinación motora bilateral, disdiadococinesia	3	Acetato de glatiramer
15	F	38	29.5	SPMS	6.5	NT	Caucásico	Alteraciones en la marcha, desempeño motor alterado, ataxia troncal	20	Dimetil fumarato, acetato de glatiramer
16	F	51	23.8	PPMS	3.5	ND	Caucásico	Hemiparesia de lado derecho	2	Fisioterapia
17	F	53	22.8	SPMS	5.5	ND	Caucásico	Hemiparesia de lado derecho, hemiplejía espástica de lado derecho, disreflexia en miembros pélvicos, incoordinación motora de lado derecho	15	IFN β -1A, acetato de glatiramer
18	F	67	25.6	SPMS	6	ND	Caucásico	Hemiparesia de lado derecho, disreflexia autonómica, incoordinación motora de lado derecho	14	IFN β -1A (Rebif® y Avonex®), teriflunomida, dalfampridina
19	F	54	42.9	SPMS	5	TAB	Caucásico	Alteraciones cognitivas moderadas, en memoria y concentración; limitación moderada en la visión con apraxia, disfagia intermitente, cuadriparesia, limitación en la marcha, hiperreflexia global, discreta incoordinación motora izquierda	13	IFN β
20	M	41	29.8	SPMS	5.5	ND	Caucásico	Disminución de agudeza visual, diplopía horizontal, fuerza levemente disminuida miembros torácicos e inferiores, incoordinación motora predominio izquierdo, marcha con inestabilidad parética, urgencia urinaria intermitente	4	IFN β -1A
21	M	55	20.8	PPMS	5.5	ND	Caucásico	Alteraciones cognitivas y en la marcha, debilidad en miembros inferiores, secuelas de hemiparesia espástica derecha, paresia facial, fuerza disminuida en miembro torácico y pélvico derechos,	15	Ocrelizumab, gabapentina, fampridina

								espasticidad derecha, incoordinación de predominio derecho, ataxia troncal moderada, problemas en control de esfínteres		
22	F	41	40.1	RRMS	1	ND	Caucásico	Alteraciones cognitivas leves, hiperreflexia global simétrica, leve inestabilidad en tandem	1	IFN β -1B, citalopram, trazadona
23	F	44	26.0	RRMS	2.5	ND	Caucásico	Alteraciones cognitivas, problemas de memoria a corto plazo, problemas de deglución intermitentes, hemihipoestesia termoalgésica izquierda, leve incoordinación motora predominio izquierdo, marcha con inestabilidad moderada en tandem	15	Acetato de glatiramer, pregabalina, gabapentina
24	F	32	22.1	RRMS	4	ND	Caucásico	Hemiparesia derecha desproporcionada de predominio braquial, debilidad en miembros torácicos, hiperreflexia derecha, leve alteración del tono o trofismo, marcha parética	1	Rituximab
25	F	37	29.6	SPMS	5.5	FM Ps	Afro	Alteraciones cognitivas, hemiparesia izquierda desproporcionada y mayor alteración pélvica, hiperalgesia facial bilateral, hiperreflexia global simétrica, marcha con inestabilidad postural, alteraciones urinarias moderadas	20	IFN β -1A, fingolimod, acetato de glatiramer
26	F	57	24.2	SPMS	6.5	ND	Caucásico	Problemas de deglución, secuelas de oftalmoplejía internuclear izquierda, hemiparesia izquierda, hiperreflexia izquierda, hipoestesia braquial izquierda, incoordinación motora bilateral, problemas urinarios moderados	24	IFN β -1A, clonazepam, sertralina, solifenacina
27	F	50	29.6	SPMS	7	ND	Caucásico	Alteraciones cognitivas leves, alteración motora con cuadriparesia de predominio izquierdo, espasticidad predominante en miembro torácico izquierdo, hiperreflexia izquierda, parestesias bilaterales de predominio izquierdo, incoordinación motora moderada, problemas urinarios moderados	13	IFN N.E.
28	F	61	24.6	SPMS	6.5	AR	Caucásico	Alteraciones cognitivas leves, alteración en movimientos sacádicos, paraparesia espástica con mayor alteración izquierda, hiperreflexia izquierda, temblor postural y leve incoordinación motora de predominio izquierdo, alteraciones urinarias	13	Metilprednisolona, IFN β -1A, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod, dalfampridina, solifenacina, baclofen

P = Paciente, G = Género, IMC = Índice de Masa Corporal, Comorb = Comorbilidades, TE = Tiempo de Evolución; F = Femenino, M = Masculino; TAB = Trastorno Afectivo Bipolar, AR = Artritis reumatoide, SVI = Síndrome de Vejiga Irritable (Overactive Bladder), OP = Osteoporosis, NT = Neuralgia del Trigémino, HT = Hipotiroidismo, HTA = Hipertensión Arterial, C = En Control, FM = Fibromialgia, Ps = Psoriasis, AR = Artritis Reumatoide, ND = No Declarado; Afro = Afroamericano; IFN = Interferón. Fuente: elaboración propia en base a historias clínicas

ANEXO 2. Fórmulas para estimación de tasa de filtración glomerular

Ecuación CKD-EPI 2009 Creatinina			
Género	Factor étnico	sCr (mg/dL)	Ecuación
Mujer	Todos	≤ 0.7	$(144)((Cr/0.7)^{-0.329})(0.993^{edad})$
		> 0.7	$(144)((Cr/0.7)^{-1.209})(0.993^{edad})$
	Negro	≤ 0.7	$(144)((Cr/0.7)^{-0.329})(0.993^{edad})(1.159)$
		> 0.7	$(144)((Cr/0.7)^{-1.209})(0.993^{edad})(1.159)$
Hombre	Todos	≤ 0.9	$(141)((Cr/0.9)^{-0.411})(0.993^{edad})$
		> 0.9	$(141)((Cr/0.9)^{-1.209})(0.993^{edad})$
	Negro	≤ 0.9	$(141)((Cr/0.9)^{-0.411})(0.993^{edad})(1.159)$
		> 0.9	$(141)((Cr/0.9)^{-1.209})(0.993^{edad})(1.159)$

Ecuación CKD-EPI 2012 Cistatina C			
Género	Factor étnico	sCys (mg/L)	Ecuación
Mujer	Todos	≤ 0.8	$(133)((cys/0.8)^{-0.499})(0.996^{edad})(0.932)$
		> 0.8	$(133)((cys/0.8)^{-1.328})(0.996^{edad})(0.932)$
Hombre		≤ 0.8	$(133)((cys/0.8)^{-0.499})(0.996^{edad})$
		> 0.8	$(133)((cys/0.8)^{-1.328})(0.996^{edad})$

Ecuación CKD-EPI 2012 Creatinina - Cistatina C				
Género	Factor étnico	sCr (mg/dL)	sCys (mg/L)	Ecuación
Mujer	Todos	≤ 0.7	≤ 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.248})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})$
			> 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.248})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})$
		> 0.7	≤ 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})$
			> 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})$
	Negro	≤ 0.7	≤ 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.248})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})(1.08)$
			> 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.248})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})(1.08)$
		> 0.7	≤ 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})(1.08)$
			> 0.8	$(130)((Cr/0.7)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})(1.08)$
Hombre	Todos	≤ 0.9	≤ 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.207})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})$
			> 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.207})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})$
		> 0.9	≤ 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})$
			> 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})$
	Negro	≤ 0.9	≤ 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.207})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})(1.08)$
			> 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.207})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})(1.08)$
		> 0.9	≤ 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.375})(0.995^{edad})(1.08)$
			> 0.8	$(135)((Cr/0.9)^{-0.601})((Cys/0.8)^{-0.711})(0.995^{edad})(1.08)$

Fuente: elaboración propia en base a fuentes⁶⁰

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ANOVA = Análisis de Varianza
CIS = Síndrome Clínico Aislado
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CPH = Células Progenitoras Hematopoyéticas
Cr = Creatinina
Crea = Creatinina
Cy = Ciclofosfamida
Cys = Cistatina C
D = Día pos-trasplante
DIS = Diseminación en Espacio
DIT = Diseminación en Tiempo
DM = Diferencia de Medias.
DMT = Terapia Modificadora de Enfermedad
DS = Desviación Estándar
EDSS = Escala de Estado de Discapacidad Expandida (Expanded Disability Status Scale)
EM = Esclerosis Múltiple
EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva
ERC = Enfermedad Renal Crónica
 ε = Esfericidad
G-CSF = Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (Filgrastim)
Grupo EM = Grupo de Pacientes con Esclerosis Múltiple
HIV = Virus de Inmunodeficiencia Humana
IC = Intervalo de Confianza
LT = Test de Levene
LCR = Líquido Cefalorraquídeo
M = Toma de muestra de suero para determinación de TFG
NMSS = Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos
PPMS = Esclerosis múltiple progresiva primaria
PRMS = Esclerosis múltiple progresiva recidivante

R = Coeficiente de Correlación

R^2 = Coeficiente de Determinación

RMN = Resonancia Magnética Nuclear

RRMS = Esclerosis múltiple remitente-recurrente

s_{Cr} = Creatinina en Suero

s_{Cys} = Cistatina C en Suero

SNC = Sistema Nervioso Central

SPMS = Esclerosis múltiple progresiva secundaria

TACPH = Trasplante Autólogo de Células Progenitoras Hematopoyéticas

TFG = Tasa de Filtración Glomerular

TFGe = Tasa de Filtración Glomerular Estimada

VEB = Virus de Epstein Bar

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moccia M, Palladino R, Lanzillo R, et al. Healthcare Costs for treating relapsing multiple sclerosis and the risk of progression: A retrospective Italian cohort study from 2001 to 2015. *PLoS One*. 2017;12(1):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0169489.
2. Tintoré M, Alexander M, Costello K, et al. The state of multiple sclerosis: Current insight into the patient/health care provider relationship, treatment challenges, and satisfaction. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:33-45. doi:10.2147/PPA.S115090.
3. Abbas Abul K., Lichtman; AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Vol 7^a ed.; 2007.
4. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group G 2015 NDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877-897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
5. Alter M, Olivares L. Multiple Sclerosis in Mexico. *Arch Neurol*. 1970;23(5):451-459.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3437645&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
6. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-zárate J. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. *Rev Neurol*. 2003;36(11):1019-1022.
7. Rivera VM, Medina MT, Duron RM, Macias MA. Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology*. 2014;82(18):1660-1661. doi:10.1212/WNL.0000000000000376.
8. Kipp M, Van Der Star B, Vogel DYS, et al. Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(1):15-28. doi:10.1016/j.msard.2011.09.002.
9. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;a028928. doi:10.1101/cshperspect.a028928.
10. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMr1401483.
11. Lucchinetti CF, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707-717.

12. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B cells in the multiple sclerosis central nervous system: Trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol.* 2015;6(DEC):1-12. doi:10.3389/fimmu.2015.00636.
13. Prinz M, Priller J, Sisodia SS, Ransohoff RM. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2011;14(10):1227-1235. doi:10.1038/nn.2923.
14. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157-169. doi:10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
17. Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler.* 2018;24(2):92-95. doi:10.1177/1352458517751861.
18. Puz P, Steposz A, Lasek-Bal A, Bartoszek K, Radecka P, Karuga-Pierścińska A. Diagnostic methods used in searching for markers of atrophy in patients with multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2018;40(2):110-116. doi:10.1080/01616412.2017.1403729.
19. Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Precision medicine in multiple sclerosis: Biomarkers for diagnosis, prognosis, and treatment response. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):254-262. doi:10.1097/WCO.0000000000000336.
20. Bakshi R, Yeste A, Patel B, et al. Serum lipid antibodies are associated with cerebral tissue damage in multiple sclerosis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2016;3(2):e200. doi:10.1212/NXI.0000000000000200.
21. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):113-126. doi:10.1016/S1474-4422(13)70233-3.
22. Harris VK, Sadiq SA. Biomarkers of therapeutic response in multiple sclerosis: current status. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(6):605-617. doi:10.1007/s40291-014-0117-0.
23. Housley WJ, Pitt D, Hafler DA. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2015;161(1):51-58. doi:10.1016/j.clim.2015.06.015.
24. Stilund M, Gjelstrup MC, Petersen T, Møller HJ, Rasmussen PV, Christensen T. Biomarkers of inflammation and axonal degeneration/damage in patients with newly diagnosed multiple sclerosis: Contributions of the soluble CD163

- CSF/serum ratio to a biomarker panel. *PLoS One*. 2015;10(4):1-22. doi:10.1371/journal.pone.0119681.
25. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res*. 2006;15(2):259-271. doi:10.1007/s11136-005-0891-6.
 26. Fakolade A, Bisson EJ, Pétrin J, Lamarre J, Finlayson M. Effect of comorbidities on outcomes of neurorehabilitation interventions in multiple sclerosis: A scoping review. *Int J MS Care*. 2016;18(6):282-290. doi:10.7224/1537-2073.2016-015.
 27. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):820-828. doi:10.1016/S1474-4422(10)70135-6.
 28. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Jelinek GA. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*. 2016;11(2):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0148573.
 29. Pilutti LA, McAuley E, Motl RW. Weight status and disability in multiple sclerosis: An examination of bi-directional associations over a 24-month period. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(3):139-144. doi:10.1016/j.msard.2012.02.004.
 30. Khurana SR, Bamer AM, Turner AP, et al. The Prevalence of Overweight and Obesity in Veterans with Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(2):83-91. doi:10.1097/PHM.0b013e318194f8b5.
 31. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Krekels M, Grevendonk L, Eijnde BO. Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLoS One*. 2014;9(9):1-5. doi:10.1371/journal.pone.0108158.
 32. Allen JA, Stein R, Baker RA, Royden Jones H. Muscle atrophy associated with multiple sclerosis: A benign condition or the onset of amyotrophic lateral sclerosis? *J Clin Neurosci*. 2008. doi:10.1016/j.jocn.2007.04.024.
 33. Fisher M, Long RR, Drachman DA. Hand Muscle Atrophy in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1983;40(13):811-815. doi:10.1001/archneur.1983.04050120061009.
 34. Dionyssiotis Y. Body composition in multiple sclerosis. *Hippokratia*. 2013;17(1):7-11.
 35. Derwenskus J, Lublin FD. *Future Treatment Approaches to Multiple Sclerosis*. Vol 122. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00024-8.
 36. Marrie RA, Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler J*. 2018;24(5):558-562. doi:10.1177/1352458518767323.
 37. Coppola G, Lanzillo R, Florio C, et al. Long-term clinical experience with weekly

- interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):1014-1021. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01422.x.
38. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon- β -treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(4):300-306. doi:10.1002/ana.21102.
 39. Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghög P, Friberg E, Norlund A. Cost of illness of Multiple Sclerosis - A systematic review. *PLoS One*. 2016;11(7):1-25. doi:10.1371/journal.pone.0159129.
 40. Manouchehrinia A, Constantinescu CS. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(5):592-600. doi:10.1007/s11910-012-0291-6.
 41. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: Updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):770-790. doi:10.1038/bmt.2011.185.
 42. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: First results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(8):631-638. doi:10.1038/sj.bmt.1700944.
 43. Londoño A, Mora C. HHS Public Access. 2017;7(5). doi:10.4172/2155-9899.1000455.Autologous.
 44. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol*. 2015;94(7):1149-1157. doi:10.1007/s00277-015-2337-8.
 45. Comment and debate Unethical for neurologists not to offer patients with multiple sclerosis chemotherapy with autologous stem cell support. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2014;(26):1931-1932.
 46. Stellmann J-P, Stürner KH, Ufer F, et al. Stem cell transplantation for multiple sclerosis: Hamburg experiences and state of international research. *Nervenarzt*. 2015;86(8). doi:10.1007/s00115-015-4305-x.
 47. Rodrigues MC de O, Hamerschlag N, Moraes DA de, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on hematopoietic stem cell transplantation as a treatment for the autoimmune diseases systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(2). doi:10.5581/1516-8484.20130035.
 48. Radaelli M, Merlini A, Greco R, et al. Autologous bone marrow transplantation for

- the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9). doi:10.1007/s11910-014-0478-0.
49. Calabresi PA, Austin H, Racke MK, et al. Impaired renal function in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2002;59(11):1799-1801. doi:10.1212/01.WNL.0000036618.68674.7A.
 50. Hricik D. Glomerulonephritis. *Nejm.* 1998;339(13):888-899. doi:10.1073/pnas.1016814108.
 51. Martinez-Maldonado M, Kumjian DA. Acute renal failure due to urinary tract obstruction. *Med Clin North Am.* 1990;74(4):919-932.
 52. Morin JP, Fillastre JP, Olier B. Antibiotic nephrotoxicity. *Chemioterapia.* 1984;3(1):33-40.
 53. Rehman MU, Tahir M, Ali F, et al. Cyclophosphamide-induced nephrotoxicity, genotoxicity, and damage in kidney genomic DNA of Swiss albino mice: The protective effect of Ellagic acid. *Mol Cell Biochem.* 2012;365(1-2):119-127. doi:10.1007/s11010-012-1250-x.
 54. Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1713-1721. doi:10.2215/CJN.02780312.
 55. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: Lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):548-556. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.09.003.
 56. Launay-vacher V, Janus N, Gligorov J, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in Cancer Patients and Implications for Anticancer Drug Management. 2007;(July):1376-1384. doi:10.1002/cncr.22904.
 57. Sizemore CA, LaPorte J, Sanacore MF, et al. A Comparison Of Toxicity And Mobilization Efficacy Following Two Different Doses Of Cyclophosphamide For Mobilization Of Hematopoietic Stem Cells In Multiple Myeloma Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):S192. doi:10.1016/j.bbmt.2009.12.125.
 58. Rehman MU, Tahir M, Ali F. and damage in kidney genomic DNA of Swiss albino mice : the protective effect of Ellagic acid. 2012:119-127. doi:10.1007/s11010-012-1250-x.
 59. Ruiz-Argüelles A, Gastélum-Cano JM, Méndez-Huerta MA, Rodríguez-Gallegos AB R-AG. Glomerular Filtration Rate in Patients with Multiple Sclerosis Undergoing Stem Cell Transplantation and Treated With Cyclophosphamide. *Lab Med.* 2018;(June):1-5. doi:10.1093/labmed/lmy028.
 60. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1).

61. Jacobs A, Benraad C, Wetzels J, Rikkers MO, Kramers C. Clinical Relevance of Differences in Glomerular Filtration Rate Estimations in Frail Older People by Creatinine- vs. Cystatin C-Based Formulae. *Drugs and Aging*. 2017;34(6):445-452. doi:10.1007/s40266-017-0460-z.
62. Grubb AO. Cystatin C - properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2001;35:63-99. doi:10.1016/S0065-2423(01)35015-1.
63. Domingueti CP, Fóscolo RB, Simões e Silva AC, et al. Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):108-116. doi:10.1590/2359-3997000000151.
64. Johnson D. Evaluation of Renal Function Guidelines Use of serum creatinine concentration to assess level of kidney function. *Evaluation*. 2005;(July):133-176.
65. Santos J. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol*. 2015;4(3):345. doi:10.5527/wjn.v4.i3.345.
66. Woo K-S, Choi J-L, Kim B-R, Kim J-E, Han J-Y. Clinical Usefulness of Serum Cystatin C as a Marker of Renal Function. *Diabetes Metab J*. 2014;38(4):278. doi:10.4093/dmj.2014.38.4.278.
67. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):258-263. doi:10.3346/jkms.2011.26.2.258.
68. Thomas C, Thomas L. Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int*. 2009. doi:10.3238/arztebl.2009.0849.
69. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2015;367(1):20-29. doi:10.1056/NEJMoa1114248.Estimating.
70. Teo BW, Koh YY, Toh QC, et al. Performance of the CKD-EPI creatinine-cystatin C glomerular filtration rate estimation equations in a multiethnic Asian population. *Singapore Med J*. 2014;55(12):656-659. doi:10.11622/smedj.2014181.
71. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
72. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, et al. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Acta Haematol*. 2017;137(4):214-219. doi:10.1159/000469655.
73. Giovannoni G. Autologous HSCT For Multiple Sclerosis. <http://multiple-sclerosis->

- research.blogspot.com/2017/04/hsct-appears-more-effective-than.html%0A.
74. Cook JGH. Creatinine assay in the presence of protein. *Clin Chim Acta*. 1971;32(3):485-486. doi:10.1016/0009-8981(71)90452-9.
 75. Voskoboev N V., Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med*. 2012. doi:10.1515/cclm-2012-0063.
 76. Kimura K, Morita H, Daimon M, et al. Utility of Cystatin C for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Muscular Dystrophy. *Int Heart J*. 2016;57(3):386-388. doi:10.1536/ihj.15-461.
 77. Dalrymple LS, Katz R, Rifkin DE, et al. Kidney function and prevalent and incident frailty. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013. doi:10.2215/CJN.02870313.
 78. Lucas GM, Cozzi-Lepri A, Wyatt CM, et al. Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals. *HIV Med*. 2014;15(2):116-123. doi:10.1111/hiv.12087.
 79. Adachi M, Tanaka A, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Res*. 2015;45(13):1299-1306. doi:10.1111/hepr.12508.
 80. Kumar V, Yadav AK, Yasuda Y, et al. Existing creatinine-based equations overestimate glomerular filtration rate in Indians. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1-7. doi:10.1186/s12882-018-0813-9.
 81. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2012. doi:10.7326/0003-4819-156-11-201203200-00391.
 82. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):1-13. doi:10.1186/s12882-015-0196-0.
 83. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int*. 2013;84(1):164-173. doi:10.1038/ki.2013.47.
 84. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FDS, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2353-2355. doi:10.2337/dc11-1282.
 85. Delanaye P, Cavalier E, Moranne O, Lutteri L, Krzesinski JM, Bruyère O.

- Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: Impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013. doi:10.1186/1471-2369-14-57.
86. Hartlev LB, Boeje CR, Bluhme H, Palshof T, Rehling M. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(9):1478-1482. doi:10.1007/s00259-012-2158-0.
 87. Redal-Baigorri B, Stokholm KH, Rasmussen K, Jeppesen N. Estimation of kidney function in cancer patients. *DanMedBull*. 2011;58(1603-9629 (Elect)):A4236. doi:10.1200/JCO.2005.02.7193.
 88. Faluyi OO, Masinghe SP, Hayward RL, Clive S. Accuracy of GFR estimation by the Cockcroft and Gault, MDRD, and Wright equations in Oncology patients with renal impairment. *Med Oncol*. 2012;29(2):755-760. doi:10.1007/s12032-011-9824-0.
 89. Bernhardt MB, Moffett BS, Johnson M, Tam VH, Thompson P, Garey KW. Agreement among measurements and estimations of glomerular filtration in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015. doi:10.1002/pbc.25194.
 90. Jones M, Denieffe S, Griffin C, Tinago W, Fitzgibbon MC. Evaluation of cystatin C in malignancy and comparability of estimates of GFR in oncology patients. *Pract Lab Med*. 2017. doi:10.1016/j.plabm.2017.05.005.
 91. Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, et al. Validity of new methods to evaluate renal function in cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(2):281-288. doi:10.1007/s00280-016-2966-1.
 92. Chew-Harris JSC, Florkowski CM, George PM, Endre ZH. Comparative performances of the new chronic kidney disease epidemiology equations incorporating cystatin C for use in cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(2):142-151. doi:10.1111/ajco.12312.
 93. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FCH, et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011. doi:10.1002/pbc.23119.
 94. Laskin BL, Nehus E, Goebel J, Khoury JC, Davies SM, Jodele S. Cystatin C-estimated Glomerular Filtration Rate in Pediatric Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012. doi:10.1016/j.bbmt.2012.06.006.