



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE COMO TERAPIA  
INMUNOLÓGICA EN EL CONTROL DE LA  
PROGRESIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**JOSELYNE MELISSA MARCA MORA**

**LESLIE MAOLI MAZÓN ALVAREZ**

**DIRECTOR:**

**DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE COMO TERAPIA  
INMUNOLÓGICA EN EL CONTROL DE LA  
PROGRESIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**JOSELYNE MELISSA MARCA MORA**

**LESLIE MAOLI MAZÓN ALVAREZ**

**DIRECTOR:**

**DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Joselyne Melissa Marca Mora** portadora de la cédula de ciudadanía N.º **0706100104** y **Leslie Maoli Mazón Álvarez** portadora de la cédula de ciudadanía N.º **1752727402**. Declaramos ser las autoras de la obra: **“Trasplante de células madre como terapia inmunológica en el control de la progresión de la esclerosis múltiple: revisión sistemática”**, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 28 de febrero de 2024

F: *Joselyne Marca M.* .....

**Joselyne Melissa Marca Mora**

**C.I. 0706100104**

F: *Leslie Maoli Alvarez* .....


**Leslie Maoli Mazón Álvarez**

**C.I. 1752727402**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Trasplante de células madre como terapia inmunológica en el control de la progresión de la esclerosis múltiple: revisión sistemática**" realizado por **Joselyne Melissa Marca Mora** con documento de identidad N.º **0706100104** y **Leslie Maoli Mazón Álvarez** con documento de identidad N.º **1752727402**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 28 de febrero de 2024

F:  .....

**Dr. Cristian Carlos Ramírez Portilla**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

### **JOSELYNE MELISSA MARCA MORA**

Para mi padre Víctor Marca y mi madre Estrella Mora, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, porque han fomentado en mí, el deseo de superación y de triunfo en la vida. A mis hermanos Víctor y Cristhian y a mi abuelita Esperanza que supieron brindarme el apoyo moral y espiritual. No hay día que no agradezca a Dios por tener una familia como ustedes, quienes me han dado la oportunidad de lograr mis sueños y alcanzar mis metas más ambiciosas. Muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre los que se incluye este.

### **LESLIE MAOLI MAZÓN ÁLVAREZ**

A Dios, por ser mi fuente de sabiduría y el guía de mi camino, elevo mi corazón lleno de gratitud hacia ti. A mis padres Edison y Sandra, que a lo largo de esta travesía académica han sido mi apoyo inquebrantable y mi fuerte inspiración, cada página de este trabajo lleva impreso su amor incondicional y su visión de brindarme un futuro mejor. A mi amado hermano Nico, por ser mi compañero de desvelos y por sus cálidos abrazos que son parte de mi fortaleza. A mis abuelos Gerardo y Adelaida, por siempre celebrar cada uno de mis éxitos, y a mi abuela Lucia, por haber confiado en mí, hasta en sus últimos días.

## **AGRADECIMIENTO**

### **JOSELYNE MELISSA MARCA MORA**

Agradezco a mis padres y hermanos por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo. Aún es largo el camino, me faltan muchas más metas por cumplir, sueños que realizar, y que no les quedé duda que lo haré, que todo lo que me han enseñado en cada segundo de mi vida lo aplicaré para ser mejor, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante mi vida. Gracias a Dios por haberme otorgado una familia maravillosa, también porque cada día bendice mi vida con la hermosa oportunidad de estar y disfrutar al lado de las personas que sé que más me aman, y a las que yo sé que más amo en mi vida.

### **LESLIE MAOLI MAZÓN ÁLVAREZ**

A mis padres y a mi hermano, por siempre alentarme a alcanzar mis sueños. A mis abuelos y abuela, que han confiado en mí desde el inicio de mi carrera y han aplaudido mis logros. A mis mejores amigos, gracias por haber sido mi rayo de luz en mis momentos de oscuridad. A mi mejor amiga Mercy, por haber sido aquel hombro donde apoyarme en las situaciones más difíciles de mi vida y ser una brújula en mis momentos de confusión, gracias por enseñarme una verdadera amistad. Y a todas aquellas personas especiales que han estado presentes en mi camino y que han descubierto lo más valioso de mi ser.

## RESUMEN

**Introducción:** La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las vainas de mielina de los nervios causando varias alteraciones sistémicas. Al ser un problema de salud poco frecuente, no se han determinado alternativas terapéuticas que ralenticen la progresión de la enfermedad y reduzcan su morbimortalidad. La terapia de células madre se reconoce como una nueva terapia inmunológica que tiene como objetivo restaurar la función del sistema nervioso central y recuperar la función neurológica, por lo que puede llegar a reducir las recaídas de la enfermedad, controlar la progresión y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Objetivo:** Demostrar el efecto del trasplante de células madre como terapia inmunológica en la progresión de la esclerosis múltiple.

**Metodología:** La presente investigación se trata de una revisión sistemática estructurada según la metodología PRISMA para la revisión de la literatura. Los artículos fueron obtenidos de la base de datos: PubMed, Scopus, Web of Science. Se seleccionaron artículos en idioma inglés, cumpliendo todos los criterios de inclusión. Para realizar el análisis de sesgo se utilizará el analizador ROBINS-I.

**Resultados:** Se observó que existe aumento a largo plazo en el recuento de células T reguladoras, CD4 +, CD8+ y células proinflamatorias después del trasplante, sin embargo, los cambios no son tan notables en las primeras fases. Hubo una mejoría significativa en la escala de EDSS en todos los pacientes, teniendo mayor impacto en los pacientes con EMRR a diferencia de aquellos con formas progresivas.

**Conclusión:** La terapia de células madre puede lograr un efecto positivo en la modulación del sistema inmunológico en los pacientes con esclerosis múltiple, deteniendo la progresión de la enfermedad, así como la disminución o estabilización de la discapacidad proporcionando una mejor calidad de vida en los pacientes que la padecen.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, inmunoterapia, progresión de la enfermedad, trasplante de células madre.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease that affects the myelin sheaths of nerves, causing several systemic alterations. As it is a rare health problem, no therapeutic alternatives have been determined to slow the progression of the disease and reduce its morbidity and mortality. Stem cell therapy is recognized as a new immunological therapy that aims to restore the function of the central nervous system and recover neurological function so it can reduce disease relapses, control progression, and improve the quality of patients' lives.

**Objective:** To demonstrate the effect of stem cell transplantation as an immunological therapy in the progression of multiple sclerosis.

**Methodology:** This research is a systematic review structured according to the PRISMA methodology for literature review. Articles were obtained from PubMed, Scopus, and Web of Science databases. English-language articles that met all the inclusion criteria were selected. The ROBINS-I analyzer was used to perform the bias analysis.

**Results:** It was observed that there is a long-term increase in regulatory T-cell count, CD4 +, CD8 +, and pro-inflammatory cells after transplantation; however, the changes are not so considerable in the early stages. There was a significant improvement in the EDSS scale in all patients, having a more significant impact on patients with RRMS than in those with progressive forms.

**Conclusion:** Stem cell therapy can achieve a positive effect in modulating the immune system in patients with multiple sclerosis, halting disease progression, reducing or stabilizing disability, and providing a better quality of life in patients who suffer from it.

**Keywords:** multiple sclerosis, immunotherapy, disease progression, stem cell transplant.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	7
ABSTRACT .....	8
INTRODUCCIÓN .....	10
METODOLOGÍA .....	13
RESULTADOS .....	16
Cambios inmunológicos .....	17
Cambios en la escala EDSS .....	18
DISCUSIÓN .....	32
Cambios inmunológicos .....	32
Cambios en la escala EDSS .....	33
CONCLUSIÓN .....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	37
GLOSARIO .....	41
ANEXOS .....	42

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central representado por un proceso inflamatorio crónico y neurodegenerativo (1–3). Se distingue por una desmielinización y déficit neuronal progresivo dirigido por las células inmunitarias T y B que destruyen anormalmente las vainas de mielina de los nervios generando un defecto en la remielinización endógena. Esta reacción inmunitaria anómala conlleva la falta de capacidad funcional de las neuronas dando lugar a un conjunto de alteraciones sistémicas (1,2).

Existen cuatro tipos de esclerosis múltiple, que corresponde a la forma remitente-recurrente (episodios de empeoramiento seguido de periodos de remisión), primaria progresiva (progresión continua desde el comienzo de la enfermedad), secundaria progresiva (inicia con la forma remitente-recurrente, pero empeora con el tiempo) y progresiva-recurrente (inicia con la forma progresiva, pero tiene recaídas ocasionales) (4).

La EM es considerada cada vez más como una enfermedad global, aquejando alrededor de 2,5 millones de habitantes a nivel mundial con una prevalencia de 50 a 300 casos por cada 100.000 personas (1,5,6). En diferentes estudios epidemiológicos se ha demostrado que el sur de Canadá, norte de Estados Unidos y países europeos como las islas británicas y Escandinavia, son representados como de alta prevalencia de EM en el mundo, por lo que se han catalogado como regiones de alto riesgo (1,7). Además, de ser prevalentes, también presentan una alta incidencia de EM permaneciendo en un aumento constante desde 1980. Sin embargo, en Dinamarca y Noruega existe una notable disminución de la tasa de mortalidad y aumento en la supervivencia, que, a pesar de encontrarse entre uno de los países más prevalentes, no se evidencia un incremento continuo en su incidencia (7).

En Ecuador existen entre 3 a 5 casos de EM por cada 100.000 habitantes, por lo que la enfermedad es muy poco frecuente en nuestro territorio. De acuerdo a los estudios realizados sobre la prevalencia de la EM a nivel nacional, en 2008 se publicó el primer estudio en el que se estableció al país como poco prevalente identificando únicamente 159 pacientes pertenecientes a las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca. Las mujeres y los adultos jóvenes es el grupo poblacional más vulnerable, y se presenta una distribución heterogénea de pacientes en la región interandina, siendo la mayor parte de personas con EM provenientes de la ciudad de Quito y Cuenca (8).

Al ser una patología neurodegenerativa, la EM puede causar grados irreversibles de discapacidad en estadios avanzados. Estos pacientes sufren un deterioro funcional continuo, lo que se refleja en la interrupción de sus actividades diarias. Por lo tanto, esto conlleva un daño físico y mental que afecta su calidad de vida de manera significativa (9). El grado de discapacidad se mide mediante la escala EDSS (por sus siglas en inglés “Expanded Disability Status Scale”) (10).

Alrededor del 4 al 15% de personas con esclerosis múltiple empiezan con una fase activa altamente agresiva, por lo que, es fundamental establecer una terapia que contribuya a la ralentización de la progresión de esta patología (11). Un reciente estudio en curso, propone a la terapia con células madre hematopoyéticas autólogas como una terapia viable en la inmunomodulación durante el tratamiento de la esclerosis múltiple (1).

Con la presente revisión, se pretende dar a conocer a las áreas de salud acerca de las características clínicas de la esclerosis múltiple y su importancia en la comunidad, siendo una enfermedad poco frecuente y que aún carece de terapias mínimamente invasivas que produzcan un resultado positivo en el tratamiento. En vista de la falta de un estándar de oro, el trasplante de células madre hematopoyéticas (AHSCT traducido del inglés

“Autologous haematopoietic stem cell transplantation”) es considerado como una buena opción, sin embargo, es fundamental que el personal de salud sepa de sus efectos, qué pacientes son los ideales para recibir el tratamiento y la respuesta al mismo. Asimismo, la importancia de esta alternativa terapéutica va dirigida a personas con EM y a la sociedad en su conjunto.

Es necesario evaluar esta terapia y comparar sus resultados en los pacientes antes y después de haberse sometido al trasplante de células madre. Por ello, este estudio es relevante para poder demostrar si su efecto en la esclerosis múltiple puede llegar a ser catalogado como un tratamiento coadyuvante, o incluso, definitivo. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es demostrar el efecto del trasplante de células madre como terapia inmunológica en la progresión de la esclerosis múltiple.

## **METODOLOGÍA**

Es una revisión sistemática de la literatura que seguirá el modelo tipo PRISMA (12). Para el desarrollo de la pregunta de investigación se implementó la estrategia PICO: P (pacientes con esclerosis múltiple); I (trasplante de células madre.); C (en individuos pretrasplante y postrasplante); O (eficacia en el control de la progresión de la esclerosis múltiple).

La selección de los artículos se realizó basándonos en los criterios de inclusión: ensayos clínicos, artículos originales, comunicaciones breves, artículos en idioma inglés, estudios observacionales, estudios en pacientes con esclerosis múltiple, estudios que utilicen la terapia de trasplante de células madre, estudios que comparan la terapia de trasplante de células madre con otros tratamientos inmunológicos, estudios que analicen los cambios en la escala EDSS en pacientes sometidos a trasplante de células madre. Se excluyeron los estudios enfocados en la validación o construcción de instrumentos.

Para el desarrollo de la revisión sistemática, se seleccionaron las bases de datos científicas de PubMed, Scopus, Web of Science. Las estrategias de búsqueda se centraron en la identificación de términos MeSH, los cuales corresponden a: “treatment efficacy”, “multiple sclerosis”, “stem cell transplantation”, “cell transplant”, “adult stem cells”, “disease progression”, “clinical progression”, “immunotherapy”, “progression free survival”. De igual manera, se aplicaron los operadores booleanos “OR” y “AND”.

Se realizó cuatro sentencias de búsqueda con las palabras clave descritas, los motores de búsqueda se detallan a continuación: “Stem cells OR cell transplant AND disease progression OR Clinical Progression AND multiple sclerosis”, “Adult stem cells OR cell transplant AND multiple sclerosis AND treatment efficacy”, “Stem cell transplantation AND multiple sclerosis AND progression free survival”, “Stem cells OR cell transplant

AND disease progression OR Clinical Course AND multiple sclerosis”. Para la base de datos Scopus, se seleccionó a la sentencia de búsqueda “Stem cells OR cell transplant AND disease progression OR Clinical Progression AND multiple sclerosis”, para PubMed, “Adult stem cells OR cell transplant AND multiple sclerosis AND treatment efficacy”, y para la base de datos Web of Science, “Stem cell transplantation AND multiple sclerosis AND progression free survival”. Una vez establecida la sentencia de búsqueda, se llevó a cabo una evaluación doble ciego donde cada investigador realizó de manera individual la búsqueda de artículos científicos. Posteriormente, se aplicaron los filtros de búsqueda y se procedió a verificar los artículos duplicados, continuando con la lectura de resúmenes de cada uno de ellos. Finalmente, se excluyeron los artículos científicos que no cumplan con todos los criterios de inclusión, y con los artículos seleccionados se desarrollaron los resultados.

Los resultados se analizaron y colocaron en una tabla matriz bibliográfica que consta de diferentes parámetros, entre los que se incluyen: artículo (autor y año), título del artículo, tipo de estudio, revista y ranking, población (número de pacientes), formas de esclerosis múltiple, cambios inmunológicos, cambios en la escala EDSS y conclusiones. Se agregó el flujograma del modelo PRISMA.

Para el análisis de sesgos se utilizó la herramienta "Study Quality Assessment Tools" (13) for Systematic Reviews del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Esta herramienta permitió la evaluación del sesgo mediante 14 preguntas, según el diseño del estudio "Quality Assessment of Controlled Intervention Studies". Cada uno de los artículos fueron sometidos a un proceso de evaluación con cada una de estas preguntas de manera independiente. Se asignó un puntaje de 10-14 como riesgo bajo, 8-9 riesgo moderado y menor a 8 como riesgo alto. Se presentó un nivel de sesgo bajo y moderado en la mayoría de artículos analizados, con un total de 5 artículos respectivamente, a

diferencia del nivel de sesgo alto, en el que se encontró tan solo 2 artículos. El análisis de sesgos de los estudios incluidos se expresa en el Anexo 1.

## RESULTADOS

La búsqueda se inició con una recopilación de 338 artículos, descartando 11 artículos por ser duplicados, obteniendo un total de 327 registros. Luego, se aplicaron los filtros de búsqueda de acuerdo a los criterios de inclusión, extrayendo un total de 103 artículos obtenidos entre las bases de datos seleccionadas. Tras un análisis de texto completo, se descartaron 76 artículos debido a las siguientes razones: estudios basados solo en resonancia magnética, estudios que incluían otras enfermedades autoinmunes, valores estadísticos no concluyentes e información insuficiente. El resultado fue de 27 artículos de texto completo evaluados para su elegibilidad. En el segundo análisis, para la base de datos de Scopus, se analizaron 5 artículos, luego se realizó el proceso de elección incluyendo 2 artículos. Para PubMed, se evaluaron 10 artículos, seleccionando 5 artículos después del análisis. Y, para la base de Web of Science, se analizaron 12 artículos con un resultado de 5 artículos después del proceso de elección. Por lo tanto, se recopiló un total de 12 artículos para el análisis de los resultados.

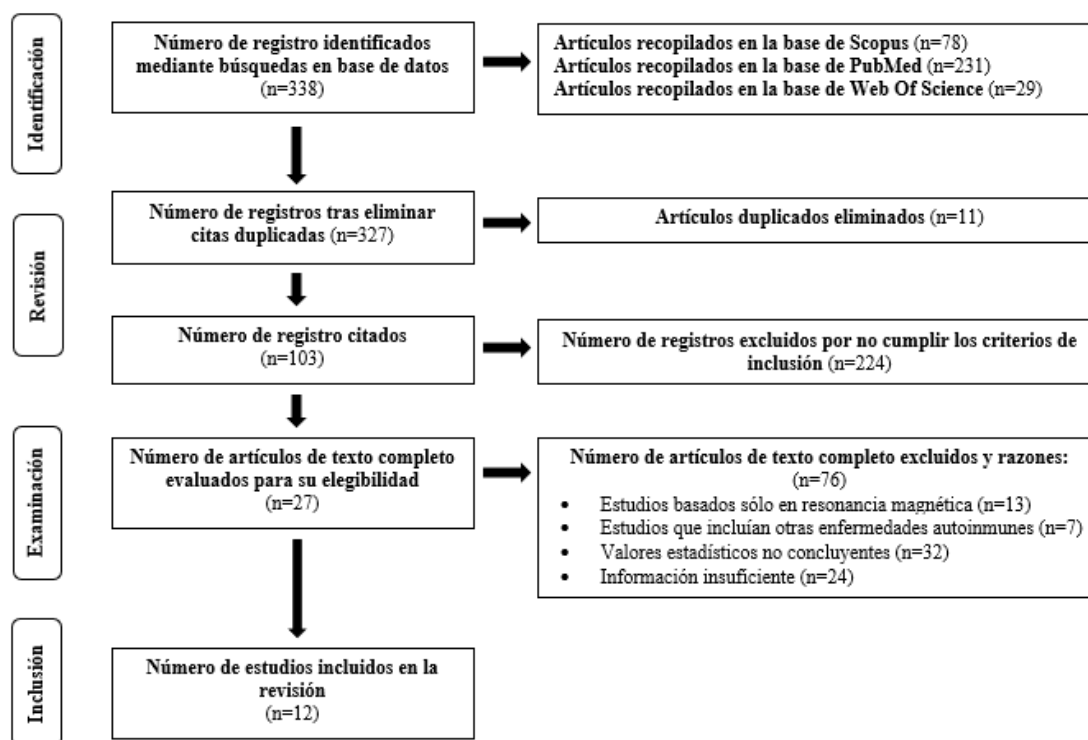


FIGURA 1. Flujograma tipo PRISMA.

### **Cambios inmunológicos**

Según los artículos investigados, en el estudio de **Moore J, et al. (18)**, se evidenció un incremento de la proporción de células T reguladoras con respecto al total de células TCD4 + además de un incremento significativo del subconjunto Treg en un plazo de 3 meses. Las células MAIT proinflamatorias que favorecen al desarrollo de la enfermedad disminuyeron significativamente después del trasplante. En un estudio similar de **Ruiz G, et al. (19)**, se alcanzó a recolectar  $1 \times 10^6$  células CD34 + por kilogramo después de la primera aféresis. Así mismo, un estudio de **Nash R, et al. (16)** demostró que después de la terapia de acondicionamiento de alta dosis y trasplante, hubo un aumento de células T de memoria CD8, así como de las células T de memoria sin CD8 por un plazo de dos meses y un año respectivamente. Con respecto al recuento de células T CD4 hubo un aumento hasta por tres años y los recuentos de células B a los seis meses después de someterse al trasplante.

En el ensayo clínico de **Muraro P, et al. (14)**, se examinó la proporción CD4/CD8 seis meses después del trasplante, dando como resultado una disminución significativa de células T CD4 + en las primeras fases. Además, se obtuvo una disminución del 76% en la relación CD4 Tcm/CD4 nativas y no se evidenció aceleración de la frecuencia de CD4 + nativas ni de CD4 RTEs, dando lugar a un rejuvenecimiento del repertorio de células T CD4 +. Las células CD8 + tenían poca expresión de CD28 y más de CD57 relacionado con el trasplante. En similitud a este estudio, el ensayo de **Massey J, et al. (25)** demostró que este procedimiento desarrolla cambios de las células T de memoria CD4 + y CD8 + observando un agotamiento clonal de CD4 y CD8 predominantes.

### **Cambios en la escala EDSS**

Según los artículos investigados, en el estudio de **Ruiz G, et al. (19)** se consiguió una disminución en la escala EDSS de 5,1 a 4,5 hasta 15 meses después del injerto realizado, demostrando una mejoría en la progresión de la enfermedad en todos los pacientes. **Nash R, et al. (16)** en su estudio, se observó una mejoría significativa en la escala de EDSS al año y a los tres años postrasplante. En otro ensayo de **Nash R, et al. (17)** se evidenció que las puntuaciones de EDSS tuvieron una mejoría significativa hasta 5 años después del trasplante de células madre hematopoyéticas. De la misma manera, en un estudio de **Mancardi G, et al. (15)** se analizó las puntuaciones de EDSS un año después en el trasplante, demostrando diferencias significativas entre los dos grupos de esclerosis múltiple examinados (EMRR vs. SP), edad (mayores o menores de 40 años) y duración de la enfermedad (mayor y menor a 5 años), sin embargo, a largo plazo (1-6 años) no se evidenciaron estas diferencias entre los dos grupos estudiados.

En el ensayo clínico de **Moore J, et al. (18)** se evidenció que los pacientes seleccionados presentaron una mejoría significativa y persistente en la escala EDSS produciendo en la mayoría de pacientes con EMRR a diferencia de los pacientes con EMSP con un solo caso reportado, siendo más significativo para la cohorte de EMRR. Del mismo modo, en el estudio de **Nicholas R, et al. (22)** se identificó que el trasplante de células madre hematopoyéticas detuvo el empeoramiento en la escala de EDSS a los 2 y 4 años posteriores al trasplante, y se observó que existe una diferencia significativa entre los pacientes con EMRR y EM progresiva, existiendo mayor mejoría en el primer grupo. En similitud a esto, el estudio de **Burt R, et al. (23)** demostró una mejoría significativa en las puntuaciones de EDSS de Kurtzke en todos los pacientes analizados hasta 5 años posteriores al trasplante, teniendo los pacientes con EMRR una diferencia significativa en la mejoría de EDSS en comparación con el grupo que padecía EMSP. En adición, la

investigación de **Boffa G, et al. (21)** obtuvo una disminución en la puntuación de EDSS demostrando mejoría en los pacientes trasplantados, evidenciando esta mejoría de manera significativa en los pacientes con EMRR, pero no tanto en aquellos con EMPP ni EMSP contribuyendo solo a una estabilización del EDSS más no una disminución de la misma.

En la investigación de **Mariottini A, et al. (20)**, se realizó una comparación de las puntuaciones de EDSS y de IP pretrasplante en pacientes con CDA y aquellos que no lo presentaban sin una diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo, después de haber sido sometidos al trasplante, se identificó un aumento del IP solo en aquellos pacientes con CDA, reduciendo este índice en los pacientes sin CDA. En otra investigación de **Mariottini A, et al. (24)** se contrastó la mejoría en la escala de EDSS en pacientes sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas con aquellos tratados con ciclofosfamida, en la que resultó no tener diferencias significativas entre los dos grupos.

Autor y año	Título	Tipo de estudio, Revista y Ranking	Población	Resultados			Conclusiones
				Forma de esclerosis múltiple	Cambios inmunológicos	Cambios en la escala EDSS	
<b>Muraro P, et al. (14) (2005)</b>	<i>“Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients”</i>	Ensayo Clínico. Journal of Experimental Medicine. Q1	Se estudiaron 7 pacientes entre 28 y 53 años, de los cuales 5 eran hombres. 4 pacientes tenían EM secundaria progresiva, 2 tenían EM progresiva-recurrente y solo 1 tenía EM remitente-recurrente. (Chicago, Estados Unidos).	Esclerosis múltiple remitente-recurrente, progresiva-recurrente y secundaria progresiva	Al someterse al trasplante de células madre hematopoyéticas se evidenció una disminución significativa en la proporción CD4/CD8 a los 6 meses postrasplante en contraste con el valor inicial (media 0,41 frente a 2,37; $P < 0,001$ ) debido a una proporción disminuida de Células T CD4+ en las primeras fases después del trasplante. Las células CD4 T nativas repoblaron alrededor de una cuarta parte del grupo de células CD4+ Tem, dando lugar a una disminución del 76% en la relación CD4 Tem/CD4Tnativas (de 4,72 a 1,12; $P=0,035$ ). Además, no se encontró una correlación en las primeras fases (período de seis meses) después del trasplante con respecto al análisis de la aceleración de frecuencia tanto de las células CD4+ nativas como de CD4 RTEs, sin embargo, se pudo restablecer una fijación a los 24 meses (Pearson's $r=0,982$ con $P = 0,002$ ). Este análisis fue suficiente evidencia para poder sugerir un origen tímico en el rejuvenecimiento del repertorio de células T CD4+. Por último, se	No aplica	Se evidenció que la disminución de la actividad inflamatoria de la enfermedad en pacientes sometidos a trasplante de células madre era independiente de la linfopenia persistente. Se identificó cambios significativos en el sistema inmunológico indicando una regeneración del compartimento de células T de novo.

demonstró que la mayoría de células CD8+ tenían poca expresión de CD28 y más de CD57 ( $P < 0,001$  en todos los momentos posteriores a la terapia en comparación con el valor inicial) que se produjo después del trasplante.

<b>Mancardi G, et al. (15) (2012)</b>	<i>“Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience”</i>	Ensayo multicéntrico. Múltiple Sclerosis. Q1	Se evaluaron 74 pacientes con un rango de edad de 16 a 53 años con una duración media de 11,2 años. Entre los 74 pacientes trasplantados, 41 (55%) estaban en la fase secundaria progresiva (SP). y 33 (45%) tenían EM remitente-recurrente. Todos con un rango de edad de 16 a 53 años con una duración media de 11,2 años. La mediana de la EDSS al inicio	Esclerosis múltiple secundaria progresiva y remitente-recurrente.	No aplica	Entre los 61 sujetos con seguimiento de más de 1 año, 28 (46%) mostraron EDSS dentro del año posterior al trasplante, confirmado dentro de los 6 o 12 meses, el porcentaje de sujetos con mejoría según el tamaño de la mejora (ninguna, amplificación de 0,5 a 1 punto o > 1 punto) es significativamente diferente en los dos grupos de enfermedad (RR vs SP, $p = 0,009$ ), en pacientes de edad avanzada en AHSCT. por encima y por debajo de 40 años ( $p = 0,03$ ) y en sujetos con duración de la enfermedad mayor y menor de 5 años en AHSCT ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, a largo plazo no se observó una diferencia significativa en la escala de EDSS entre las dos cohortes examinadas: dos de los cuatro pacientes con EMRR (50%) presentaron un progresivo, con	Este estudio muestra que el AHSCT con un régimen de acondicionamiento BEAM/ATG tiene un efecto sostenido en la supresión de la progresión de la enfermedad en casos de EM agresiva que no responden a las terapias convencionales. También puede provocar una mejoría clínica sostenida, especialmente si los sujetos tratados todavía se encuentran en la fase remitente-recurrente de la enfermedad.
---------------------------------------	---	--	--	---	-----------	--	--

			del estudio fue de 6,5 (rango = 3,5 a 9). (Seis centros: Florencia y Génova, Italia).			respecto a los ocho de los catorce (57%) pacientes con EMSP (p = 0,80).	
<b>Nash R, et al. (16) (2015)</b>	<i>“High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report”</i>	Ensayo clínico. JAMA Neurology. Q1	Se seleccionaron 25 participantes y 24 de estos individuos recibieron el trasplante. Un paciente se excluyó por un evento adverso durante la movilización. La mediana de edad de los 25 participantes fue de 38 años, 17 fueron mujeres. Tenían una mediana de duración de la enfermedad de 4,9 años. (Multicéntrico: Estados Unidos, Canadá, Inglaterra).	Esclerosis múltiple remitente-recurrente	Se analizó el agotamiento y recuperación de células del sistema inmunológico por un período de 3 años después de haber sido sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas. Después de la terapia de acondicionamiento de alta dosis y trasplante, se realizó un recuento de las células T de memoria CD8, los mismos que volvieron a los mismos valores a los dos meses de haber iniciado el estudio, sin embargo, el recuento de las células T de memoria sin CD8 lo lograron en un año. Por otro lado, los recuentos de células T CD4 volvieron a su valor inicial en más de tres años a diferencia de los recuentos de células B que lograron regresar a su valor inicial a los seis meses.	Hubo una mejora en las puntuaciones EDSS en aquellos pacientes sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas, teniendo un cambio medio desde que comenzó el estudio -0,50 (RIC, -1,5 a 0,0) a los tres años (P = 0,007). Sin embargo, las puntuaciones también mejoraron en el primer año (p = 0,003) así como en el segundo (p = 0,004).	La evidencia de este estudio demostró que la HDIT/HCT logró inducir la remisión de la esclerosis múltiple activa al menos 3 años en la mayoría de la cohorte. Es decir, esta terapia ha demostrado ser una buena alternativa terapéutica en pacientes con esclerosis múltiple que responden a la inmunoterapia convencional, incluyendo enfermedades del SNC con base inmunológica. Los efectos tóxicos que produjo el trasplante podían revertirse. Sin embargo, es necesario comparar este estudio con otros para comprobar la eficacia del trasplante de células madre. Este estudio es de una duración total de 5 años, pero los resultados presentados se limitan a 3 años de análisis intermedio.

<b>Nash R, et al. (17) (2017)</b>	<i>“High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS”</i>	Ensayo clínico. Neurology. Q1	25 participantes fueron evaluados para trasplante y 24 participantes se sometieron a HDIT/HCT. (Multicéntrico: Estados Unidos, Canadá, Inglaterra).	Esclerosis múltiple remitente-recurrente	No aplica	En los pacientes que culminaron el estudio, los puntajes correspondientes a EDSS demostró mejoras después de someterse a aHSCT teniendo el cambio una media de -0,50 (RIC -1,5 a 0,0) desde el comienzo del estudio hasta 5 años posteriores (p = 0,001).	Se observó que la inmunosupresión en altas dosis/trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HDIT/HCT) sin terapia de mantenimiento demostró tener eficacia en la inducción de la remisión sostenida de la enfermedad activa en un período de 5 años.
<b>Moore J, et al. (18) (2019)</b>	<i>“Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment refractory multiple sclerosis”</i>	Ensayo clínico prospectivo. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. Q1	35 pacientes, 20 con EMRR y 15 con EMSP complementaron el AHSCT, con una mediana de seguimiento de 36 meses (rango 12-66). (Hospital de St. Vicent: Australia).	EM activa recurrente y secundaria progresiva	Incremento notable en la proporción de células T reguladoras (Treg; CD4+CD25hiCD127lo/-) con respecto al total de células T CD4+ (p<0,001 y p<0,005; datos no proporcionados) en la cohorte de EM después del trasplante. El subconjunto Treg experimentó un aumento significativo en todos los intervalos de tiempo en el grupo de EM p<0,0001 a p<0,005), alcanzando su punto máximo a los 3 meses. En contraste, las células MAIT proinflamatorias con capacidad de localización en el SNC (CD8+CD161HiCCR6+) se agotaron significativamente en pacientes con esclerosis múltiple después del (AHSCT) en todos los momentos analizados (todos p<0,0001).	Todos presentaban puntuaciones iniciales en la EDSS $\geq 4$ , se registró una mejoría significativa y continua en la EDSS en 13 (37%) pacientes; de estos, 12 tenían o habían tenido EM recurrente, y solo uno pertenecía a la cohorte de EM progresiva, se evidenció una mejora significativa en la EDSS en la cohorte con esclerosis múltiple recurrente hasta los 3 años, con una reducción media de -1,325 (p=0,0008) a 1 año, -1,208 (p=0,0037) a 2 años y -1,484 (p=0,0088) a 3 años.	Se evidenció un mayor control de la progresión en pacientes con esclerosis múltiple que fueron sometidos al trasplante de células madre con una diferencia significativa con respecto a otros tratamientos inmunosupresores altamente eficaces. Además, los resultados tuvieron gran similitud a estudios de trasplante de células madre realizados anteriormente.
<b>Ruiz G, et al. (19) (2019)</b>	<i>“Self-reported changes in the expanded disability”</i>	Ensayo clínico.	Se incluyeron 401 mujeres y 216 hombres,	EM remitente-recurrente,	Para alcanzar un mínimo de 1 x 10 <sup>6</sup> células CD34+ viables por kilogramo, se necesitaron de 1 a 3	La tasa general de respuesta fue del 83% en pacientes con EMRR, del 78% con EMPP y	Se demostró puntuaciones de EDSS favorables y mejoras neurológicas en pacientes que

	<i>status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center</i>	Clinical and Experimental Immunology. Q2	con una mediana de edad de 46 años. Un total de 259 pacientes tenían EM remitente-recurrente (EMRR), 228 tenían esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) y 130 tenían esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). (Clínica Ruiz: Puebla México).	EM secundaria progresiva y EM primaria progresiva	aféresis, con una mediana de una sesión. La cantidad total de células CD34+ viables infundadas varió entre 1 y 37,83 x 10 <sup>6</sup> por kilogramo, con una mediana de 5,68 x 10 <sup>6</sup> por kilogramo. En el 94% de los casos, una sola aféresis fue suficiente para recolectar al menos 1 x 10 <sup>6</sup> células CD34+ por kilogramo.	del 73% en pacientes con EMSP. En el conjunto total, la EDSS se evaluó 3, 6, 9, 12 y 15 meses después del injerto, y experimentó una disminución desde una media inicial de 5,1 puntos hasta una media de 4,5 puntos [p = 0,0002, intervalo de confianza del 95%].	padecen esclerosis múltiple luego del trasplante de células madre con el "método mexicano".
<b>Mariottini A, et al. (20) (2021)</b>	<i>"Impact of autologous haematopoietic stem cell transplantation on disability and brain atrophy in secondary progressive multiple sclerosis"</i>	Trabajo de investigación original. Multiple Sclerosis Journal. Q1	Se incluyeron un total de 26 pacientes con EM-SP sometidos a TCMH (Hospital Universitario de Careggi: Florencia, Italia).	Esclerosis múltiple secundaria progresiva	No aplica	El IP antes del tratamiento, así como el EDSS basal, no tuvo una diferencia significativa entre aquellos pacientes con CDA y los que no lo mostraron (p=0,929 y p=0,219, respectivamente). No obstante, el IP fue mucho mayor en aquellos pacientes con CDA después de haberse sometido al trasplante de células madre hematopoyéticas (0,37 frente a 0,04, p = 0,001).	Se evidenció que el trasplante de células madre hematopoyéticas detuvo la progresión general de la discapacidad (Ov-progr) tan solo en 38% de la cohorte de EM-SP que, al iniciar el estudio, tenían un grado de discapacidad de moderada a grave. Sin embargo, fue eficaz para detener la acumulación continua de discapacidad en el 77% de la misma cohorte, observando la normalización de las tasas

---

patológicas de AR-BVL en la mitad de los casos, es decir, la inflamación puede conllevar causas neurodegenerativas en pacientes con EM-SP avanzado. En este estudio, se pudo evidenciar una remisión completa y persistente de esta actividad inflamatoria tanto clínica como radiológica, dando como resultado una supervivencia libre de progresión a largo plazo de acuerdo al NEDA-3. El fracaso en esta terapia en pacientes con EM-SP, se ha relacionado con pacientes en los que se mantiene el CDA aún con tratamiento, por lo que es necesario más investigaciones en estos pacientes. Se esperaría que la relación riesgo-beneficio del tratamiento sea bajo en pacientes con EM-SP que tienen un rápido CDA, poca actividad inflamatoria y afectaciones severas en la médula espinal que han sido expuestos a inmunosupresión, siendo más susceptibles a que la terapia fracase. Por lo tanto, es necesario otras

---

							investigaciones en cohortes más grandes con grupos de control para mostrar su evidencia y evaluar características predictivas de CDA, en donde, probablemente, el riesgo no sea mayor al beneficio en pacientes trasplantados con células madre que pertenecen a la cohorte de EM-S.
<b>Boffa G, et al. (21) (2021)</b>	<i>“Long-term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis”</i>	Trabajo de investigación original. Neurology. Q1	Se incluyeron 210 pacientes. En el momento del trasplante, 122 pacientes (58%) tenían un fenotipo de EM remitente-recurrente (EMRR), 86 pacientes (41%) tenían EM secundaria progresiva y 2 pacientes (1%) tenían EM primaria progresiva. La mediana de la puntuación EDSS inicial fue 6 (1-9); El seguimiento	Esclerosis múltiple remitente-recurrente, secundaria progresiva y primaria progresiva.	No aplica	La puntuación media de EDSS disminuyó de manera significativa postrasplante por un período de 10 años en aquellos pacientes que tenían EMRR ( $p = 0,001$ , cambio medio de EDSS por año $-0,09$ [IC del 95 %: $-0,15$ a $-0,04$ ]). En el caso de aquellos pacientes con EMPP y EMSP, hubo una estabilización en los puntajes de EDSS, pero no se evidenció un incremento de manera significativa ( $p = 0,42$ , cambio medio de EDSS por año $0,02$ [IC del 95 % = $-0,03$ a $0,07$ ]).	Esta terapia proporciona prevención en la progresión de la discapacidad en la mayoría del grupo de estudio, existiendo una mejoría de la discapacidad a largo plazo en la cohorte de EM-RR. El protocolo de acondicionamiento BEAM + ATG se relaciona con una mayor disminución de la tasa de recaídas, así como de la actividad inflamatoria en la RM.

---

medio fue de 6,2  
( $\pm 5,0$ ) años.  
(Multicéntrico:  
Italia).

---

<b>Nicholas R, et al. (22) (2021)</b>	<i>“Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series”</i>	Artículo de investigación. Neurology. Q1	Se incluyeron en el estudio 120 pacientes con EM, 62 (52%) casos tenían un fenotipo de EM progresiva (primaria progresiva [EMPP] o secundaria progresiva [EMSP]), y el 48% tenía EM remitente-recurrente. Al inicio del estudio, la mediana de la puntuación EDSS fue 6,0. (Hospital Kings College y Hospital de Hammersmith: Londres, Inglaterra).	Esclerosis múltiple remitente-recurrente, secundaria progresiva y primaria progresiva.	No aplica	La evolución a largo plazo de la discapacidad se evalúa mediante el deterioro confirmado por la puntuación EDSS a los 6 meses o por la muerte durante el período de seguimiento, el 75% de la población total no mostró ningún empeoramiento confirmado de la puntuación EDSS a los 2 años, y esta proporción disminuyó al 65% a los 4 años de seguimiento. Existen diferencias significativas en la investigación entre los subgrupos de EM recurrente y progresiva ( $p = 0,487$ , prueba de rango logarítmico). Los análisis de Cox univariados y multivariados indicaron que la presencia de paraproteinemia elevada ( $>5$ g/l) fue la variable significativa asociada con la progresión confirmada de la EDSS durante 4 años (relación de valores 1,07 [intervalo de confianza 95 %: 1,03-1,10], ( $p < 0,001$ ).	En este estudio se evidencia que el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas ha dado resultados con gran similitud a otros ensayos clínicos más rigurosos, sin embargo, es necesario comprobar la eficacia teniendo en cuenta los riesgos del estudio.
---------------------------------------	--	--	---	--	-----------	---	--

<b>Burt R, et al. (23) (2022)</b>	<i>“Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis”</i>	Comunicación original. Journal of Neurology. Q1	Entre julio de 2003 y octubre de 2019, en un solo centro (Northwestern University), 414 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) y 93 pacientes con EM secundaria progresiva (EMSP) recién diagnosticada se sometieron a un TCMH no mieloablativo. Tenían entre 18 a 60 años de edad. (Universidad de Northwestern: Chicago, Estados Unidos).	Esclerosis múltiple secundaria progresiva y remitente-recurrente.	No aplica	Hubo una mejoría significativa en las puntuaciones de EDSS de Kurtzke en toda la cohorte, de una media pretrasplante de 4,09 a 3,04 hasta seis meses posteriores ( $p < 0,0001$ ), en un año fue de 2,95 ( $p < 0,0001$ ), al segundo año de 2,91 ( $p < 0,0001$ ), al tercer año de 2,86 ( $p < 0,0001$ ), al cuarto de 2,78 ( $p < 0,0001$ ) y al quinto de 2,54 ( $p < 0,0001$ ) posterior a aHSCT. En la cohorte de EMRR, los 414 pacientes evaluados tuvieron una EDSS basal antes del trasplante de 3,87 mejorando a 2,70 ( $p < 0,0001$ ) a los seis meses, de 2,51 al año ( $p < 0,0001$ ), al segundo año fue de 2,50 ( $p < 0,0001$ ), al tercero de 2,41 ( $p < 0,0001$ ), al cuarto de 2,33 ( $p < 0,0001$ ) y al quinto de 2,19 ( $P < 0,0001$ ). En la cohorte de EMSP diagnosticado recientemente, los 93 pacientes evaluados la EDSS tuvo una mejoría al año posterior a aHSCT, sin embargo, no se produjo luego de ese período. Tuvo una media de EDSS antes del trasplante de 5,09 y posterior al trasplante de 4,85 ( $p = 0,04$ ) al año, 4,88 ( $p = 0,2$ ) al segundo año, 4,92 ( $p = 0,27$ ) al tercero y 4,72 (0,07) al cuarto.	En el presente estudio, se demostró que el trasplante autólogo de células madre no mieloablativo en pacientes con esclerosis múltiple tuvo alta eficacia, siendo el beneficio mayor en aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con respecto a los diagnosticados recientemente con esclerosis múltiple secundaria progresiva.
-----------------------------------	---	---	---	---	-----------	--	---

<b>Mariottini A, et al. (24) (2022)</b>	<i>“Autologous haematopoietic stem cell transplantation versus low-dose immunosuppression in secondary–progressive multiple sclerosis”</i>	Artículo de investigación. European Journal of Neurology. Q1	Se incluyeron un total de 93 pacientes con EM-SP: 31 AHST, 62 Cy (Hospital Universitario de Careggi: Florencia, Italia).	Esclerosis múltiple secundaria progresiva.	No aplica	La tasa de avance luego de comenzar la terapia y la EDSS al final del seguimiento no presentaron diferencias entre los grupos AHST y Cy ( $p = 0,509$ y $p = 0,064$ , respectivamente; datos no revelados). En la última evaluación, se identificó un EDSS $\geq 8$ en dos de 31 casos (6%) y en 11 de 62 casos (18%) en los grupos AHST y Cy ( $p = 0,127$ ).	Se observó evidencia de Clase III, en pacientes con EM-SP trasplantados, en contraste con la Cy, en la que el aHST demostró ser más efectivo en cuanto a la tasa de recaídas y CDA. Sin embargo, aunque el aHST fue eficaz al detener las recaídas, no hubo diferencias significativas con la Cy con respecto a la discapacidad o EDSS, por lo que la progresión de la discapacidad se relaciona a la neurodegeneración no inflamatoria y no tanto en la que se evidencia actividad inflamatoria.
---	--	--	--	--	-----------	--	---

<b>Massey J, et al. (25) (2022)</b>	<i>“Haematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Extensive Remodelling of the Clonal T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis”</i>	Ensayo clínico. Frontiers in Immunology. Q1	Se evaluó el análisis de reconstitución inmune con citometría de flujo multicolor en 19 pacientes con EM remitente-recurrente durante 24 meses después del AHSCT, y se realizó un análisis adicional en 13 de la cohorte a los 36 meses. (Hospital de St. Vincent: Australia).	Esclerosis múltiple remitente-recurrente.	Se ha demostrado que la AHSCT induce cambios sustanciales en el panorama de las células T, especialmente en los clones de células T de memoria CD4+ y CD8+. Tras la proliferación homeostática causada por la linfopenia, se observa un agotamiento clonal, con tan solo el 19% de los clones CD4 predominantes ( $p < 0,025$ ) y el 13% de los clones CD8 predominantes ( $p < 0,025$ ).	No aplica	El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas podría contribuir a la remisión de la esclerosis múltiple con modificaciones en el repertorio de células T clonales que persisten hasta 36 meses luego del procedimiento.
-------------------------------------	--	---	--	---	---	-----------	---

**Nota: Glosario.**

**EM-RR:** Esclerosis múltiple remitente recurrente

**EM-SP:** Esclerosis múltiple secundaria progresiva

**EM-PR:** Esclerosis múltiple progresiva recurrente

**EM-PP:** Esclerosis múltiple primaria progresiva

**aHSCT:** Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

**Ov-progr:** Progresión general de la discapacidad

**CDA:** Acumulación continua de discapacidad

**AR-BVL:** Tasa anualizada de atrofia cerebral

**NEDA-3:** Sin evidencia de actividad de la enfermedad correspondiendo a la supervivencia libre de progresión (SFP)

**SFP:** Supervivencia libre de progresión SLP

**Cy:** Ciclofosfamida

**BEAM:** BCNU+Etopósido+Ara-C+Melfalán

**ATG:** globulina antitimocítica

**RM:** Resonancia magnética

**IP:** Índice de progresión

**TREG:** Las células T reguladoras (Treg) son mediadoras fundamentales de la respuesta inmune

**Células Mait:** Los linfocitos MAIT son linfocitos T similares a los innatos conservados de forma evolutiva con propiedades antimicrobianas

**EDSS:** Escala ampliada del estado de discapacidad

## DISCUSIÓN

### Cambios inmunológicos

En el ensayo clínico de **Karnell F, et al. (26)**, se demostró que las células T CD4 y CD8 incrementaron después del trasplante, además de existir un aumento transitorio de las proporciones de células T reguladoras CD45RA (Tregs) y T auxiliares tipo 1 (células Th1), junto con un bajo recuento de las células Th17.1. Por ello, señala que el mecanismo del trasplante consiste en eliminar inicialmente las células autorreactivas, que se propone que son las que mantienen la enfermedad, para posteriormente sustituirlas por un nuevo conjunto de células del sistema inmunológico, pudiendo alcanzar a fomentar la tolerancia inmunológica hacia los antígenos específicos de la esclerosis múltiple. Similar a esto, se evidencia en el artículo de revisión de **Cencioni T, et al. (2)** en el que se concluye que el trasplante de células madre hematopoyéticas induce a un agotamiento del repertorio de células T proinflamatorias. Por lo tanto, existe una concordancia entre estos estudios y los artículos investigados, debido a que, en el artículo de **Moore J, et al. (18)** realizado en el Hospital de St. Vincent, en Australia, hubo un incremento de la proporción de células T reguladoras con respecto a CD4, incremento del subconjunto Treg y disminución de las células MAIT proinflamatorias. Del mismo modo, en la investigación multicéntrica de **Nash R, et al. (16)** en Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, se demostró un aumento de células T de memoria con y sin CD8, células T CD4 y células B. Sin embargo, el estudio de **Muraro P, et al. (14)** realizado en Chicago (Estados Unidos), dio como resultado una disminución de células T CD4 +, relación CD4 Tcm/CD4 nativas, y las células CD8 + tenían poca expresión de CD28 y más de CD57. Similar a este estudio, en la investigación de **Massey J, et al. (25)** elaborado en el Hospital St. Vincent, en Australia, también se observó un agotamiento clonal de CD4 y CD8 predominantes, aunque sí se observaron

cambios. Por lo tanto, estos últimos estudios se contrastan con el ensayo clínico de **Karnell F, et al. (26)**.

En el artículo de revisión de **Bose G y Freedman M. (27)**, menciona que durante la recolección de células madre se realiza por medio de leucoféresis. El injerto de estas células es manipulado para una mayor producción de las mismas, expresando CD34 mediante separación inmunomagnética, a su vez eliminando de manera negativa los probables linfocitos autoactivos que podrían haberse acumulado en el injerto para luego ser criopreservadas antes del trasplante. Por ello, en el estudio de **Ruiz G, et al. (19)** realizado en la clínica Ruiz en Puebla (México), se evidenció una recolección significativa de CD34 + después de la primera aféresis.

### **Cambios en la escala EDSS**

Según los artículos investigados, en el estudio de **Ruiz G, et al. (19)** se consiguió una disminución en la escala EDSS de 5,1 a 4,5 hasta 15 meses después del injerto realizado, demostrando una mejoría en la progresión de la enfermedad en todos los pacientes. Por lo tanto, consiguieron reducir las puntuaciones de EDSS en todos los pacientes estudiados. Del mismo modo, **Nash R, et al. (16)** evidenciaron una mejora notable entre el primer y tercer año. Así como en el ensayo multicéntrico de **Nash R, et al. (17)** elaborado en el Hospital de St. Vincent, en Australia, la mejoría fue hasta los 5 años. Sin embargo, en el estudio de **Mancardi G, et al. (15)** realizado en seis centros de Florencia y Génova (Italia), demostraron diferencias entre los pacientes con EMRR y EMSP, en la edad y duración de la enfermedad en el primer año después del trasplante, pero a largo plazo no se observó esta diferencia entre los grupos estudiados. Esto se fundamenta en el artículo de investigación de **Burman J, et al. (28)**, en el que se menciona que la mejora en la escala de EDSS se debe a que existe la remielinización, provocando la resolución

en el bloqueo de conducción. Por consiguiente, el artículo de **Burman J, et al. (28)** justifica los resultados de los artículos investigados.

En el estudio de **Moore J, et al. (18)** se demostró una mejora en la escala EDSS en todos los pacientes con un mayor cambio en aquellos con EMRR y menor en aquellos con EMSP. La investigación de **Nicholas R, et al. (22)** realizada en el Hospital Kings College y Hospital de Hammersmith en Londres (Inglaterra), tuvo resultados similares, puesto que hubo una notable mejoría en la escala de EDSS en el grupo de pacientes con EMRR a diferencia de aquellos con EM progresiva. En el estudio de **Burt R, et al. (1)** se seleccionaron pacientes que padecían las mismas formas de esclerosis múltiple que en el estudio de **Moore J, et al. (18)** demostrando puntuaciones favorables de EDSS en la cohorte de EMRR en comparación al grupo de EMSP. De igual manera, en la investigación multicéntrica de **Boffa G, et al. (21)** en Italia, se observó solo una estabilización en la puntuación de EDSS de Kurtzke en pacientes con EMPP y EMSP, pero no una disminución significativa favorable como se observó en los pacientes con EMRR. Esta diferencia se fundamenta en el artículo de revisión de **Genc C, et al. (1)** en el que se describe que, en aquellos pacientes con EMSP, la atrofia axonal es la causa principal de la degeneración neurológica en lugar de factores inflamatorios. Por consiguiente, es muy probable que las formas progresivas no respondan a las terapias inmunomoduladoras ni al trasplante de células madre hematopoyéticas. Esto puede evidenciarse en un estudio comparativo de **Casanova B, et al. (29)**, en el que se realizó un seguimiento de 22 pacientes con EMRR y 9 con EMSP después de haberse sometido al trasplante de células madre hematopoyéticas, evidenciando empeoramiento en la escala EDSS en 7 pacientes con EMSP y ninguno con EMRR. Por lo tanto, se muestra que este artículo de revisión tiene resultados similares a los artículos investigados.

En la investigación de **Mariottini A, et al. (20)** en el Hospital Universitario de Carregi en Florencia (Italia), se demostró mejoría en la escala de EDSS solo en pacientes sin CDA después de haberse sometido al trasplante, empeorando en aquellos en los que mostraban CDA. Similar a este artículo investigado, en el estudio de **Samijn J, et al. (30)** seleccionaron 14 pacientes con EMSP agresiva, de los 9 de ellos tuvieron un fracaso del trasplante de células madre hematopoyéticas, además de un empeoramiento en la puntuación de la escala de EDSS de manera sostenida. Con base en lo mostrado, **Samijn J, et al. (30)** sugiere que es muy probable que el trasplante fracase en aquellos pacientes en los que persiste la progresión de esclerosis múltiple, es decir, una acumulación progresiva de discapacidad. Según lo antes mencionado, se evidencia concordancia entre el artículo investigado y el estudio de **Samijn J, et al. (30)**.

En otra investigación de **Mariottini A, et al. (24)** en la Universidad de Northwestern en Chicago (Estados Unidos), se observó que la escala de EDSS mejoraba en proporciones similares entre los pacientes que se sometieron al trasplante y aquellos tratados con ciclofosfamida. Por el contrario, el artículo de revisión de **Cencioni, et al. (2)** indica que los resultados de sus estudios analizados informan una disminución significativa o incluso total de la actividad de la esclerosis múltiple con reducción de lesiones en la resonancia magnética, las cuales se presentaron en pacientes tratados con ciclofosfamida, sin embargo, la disminución fue mayor después del trasplante. Por lo tanto, existe un contraste entre el artículo investigado y la revisión de **Cencioni, et al. (2)**.

## **CONCLUSIÓN**

La terapia de células madre puede lograr un efecto positivo en la modulación del sistema inmunológico en los pacientes con esclerosis múltiple, deteniendo la progresión de la enfermedad, así como la disminución o estabilización de la discapacidad proporcionando una mejor calidad de vida en los pacientes que la padecen. No obstante, es fundamental destacar que los beneficios de la terapia deben ser evaluados en cada paciente, puesto que los resultados pueden diferir entre cada individuo y su forma de esclerosis múltiple, edad o duración de la enfermedad. Por consiguiente, se requieren más investigaciones a largo plazo y ensayos clínicos aleatorizados para comprender el efecto de esta terapia en la enfermedad de esclerosis múltiple.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Genc B, Bozan H, Genc S, Genc K. Stem cell therapy for multiple sclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;2019(9).
2. Cencioni M, Genchi A, Brittain G, de Silva T, Sharrack B, Snowden J, et al. Immune Reconstitution Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Frontiers in Immunology*. 2022;12(February):1–15.
3. Cárdenas S, Otero S, Montalban X, Tintoré M. Prevalence and impact of comorbidities in patients with multiple sclerosis. *Revista de Neurología*. 2020;71(4):151–8.
4. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen J, Correale J, Graves J, et al.; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023;22(1):78-88.
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Academy of Neurology*. 2019;26(1):27–40.
6. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–36.
7. Pérez N, Fernández E, Sempere Á. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Revista de Neurología*. 2019;69(1):32–8.
8. Correa E, Jácome E, Herrán G, Zumba M, Altamirano M, Caiza F, et al. The clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2019;28(2):59–70.

9. Bravo F, Álvarez A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gaceta Sanitaria*. 2019;33(2):177–84
10. Carretero J, Bowakim W, Acebes J. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001; 11: 516-529
11. Díaz C, Zarco L, Rivera D. Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30:215–24.
12. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffman T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 2021.
13. Study quality assessment tools. NHLBI, NIH. 2021.
14. Muraro P, Douek D, Packer A, Chung K, Guenaga F, Cassiani R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med*. 2005;201(5):805-16.
15. Mancardi G, Sormani M, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler*. 2012;18(6):835-42.
16. Nash R, Hutton G, Racke M, Popat U, Devine S, Griffith L, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):159-69.
17. Nash R, Hutton G, Racke M, Popat U, Devine S, Steinmiller K, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2017;88(9):842-852.

18. Moore J, Massey J, Ford C, Khoo M, Zaunders J, Hendrawan K, et al. Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment refractory multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(5):514-521.
19. Ruiz G, Olivares J, Olivares M, Leon A, Murrieta I, Cantero Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol*. 2019;198(3):351-358.
20. Mariottini A, Filippini S, Innocenti C, Forci B, Mechi C, Barilaro A, et al. Impact of autologous haematopoietic stem cell transplantation on disability and brain atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(1):61-70.
21. Boffa G, Massacesi L, Inglese M, Mariottini A, Capobianco M, Moiola L, et al. Long-term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;22;96(8):e1215-e1226.
22. Nicholas R, Rhone E, Mariottini A, Silber E, Malik O, Singh V, et al. London Group on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series. *Neurology*. 2021;31;97(9):e890-e901.
23. Burt R, Han X, Quigley K, Helenowski I, Balabanov R. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(5):2513-2526.
24. Mariottini A, Bulgarini G, Forci B, Innocenti C, Mealli F, Mattei A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation versus low-dose

- immunosuppression in secondary-progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1708-1718.
25. Massey J, Jackson K, Singh M, Hughes B, Withers B, Ford C, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Extensive Remodelling of the Clonal T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2022;7;13:798300.
26. Karnell F, Lin D, Motley S, Duhon T, Lim N, Campbell D, et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(3):268-278.
27. Bose G, Freedman M. Recent advances and remaining questions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2021;421:117324.
28. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(10):1116-21.
29. Casanova B, Jarque I, Gascón F, Hernández J, Pérez F, de la Rubia J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2017;38(7):1213-1221.
30. Samijn J, te Boekhorst P, Mondria T, van Doorn P, Flach H, van der Meché F, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):46-50.

## GLOSARIO

1. **EM-RR:** Esclerosis múltiple remitente recurrente
2. **EM-SP:** Esclerosis múltiple secundaria progresiva
3. **EM-PR:** Esclerosis múltiple progresiva recurrente
4. **EM-PP:** Esclerosis múltiple primaria progresiva
5. **aHSCT:** Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas
6. **Ov-progr:** Progresión general de la discapacidad
7. **CDA:** Acumulación continua de discapacidad
8. **AR-BVL:** Tasa anualizada de atrofia cerebral
9. **NEDA-3:** Sin evidencia de actividad de la enfermedad correspondiendo a la supervivencia libre de progresión (SFP)
10. **SFP:** Supervivencia libre de progresión SLP
11. **Cy:** Ciclofosfamida
12. **BEAM:** BCNU+Etopósido+Ara-C+Melfalán
13. **ATG:** globulina antitimocítica
14. **RM:** Resonancia magnética
15. **IP:** Índice de progresión
16. **TREG:** Las células T reguladoras (Treg) son mediadoras fundamentales de la respuesta inmune
17. **Células Mait:** Los linfocitos MAIT son linfocitos T similares a los innatos conservados de forma evolutiva con propiedades antimicrobianas
18. **EDSS:** Escala del estado de incapacidad ampliada de Kurtzke o EDSS

## ANEXOS

## Anexo 1. Tabla de análisis de sesgo.

Autor	Diseño del estudio	Nivel de sesgo
<b>Muraro P, et al. (14) (2005)</b>	Ensayo clínico, no aleatorizado.	Moderado
<b>Mancardi G, et al. (15) (2012)</b>	Ensayo multicéntrico, no aleatorizado.	Bajo
<b>Nash R, et al. (16) (2015)</b>	Ensayo clínico, no aleatorizado.	Bajo
<b>Nash R, et al. (17) (2017)</b>	Ensayo clínico, no aleatorizado.	Bajo
<b>Moore J, et al. (18) (2019)</b>	Ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado	Moderado
<b>Ruiz G, et al. (19) (2019)</b>	Ensayo clínico, no aleatorizado.	Moderado
<b>Mariottini A, et al. (20) (2021)</b>	Trabajo de investigación original, no aleatorizado.	Moderado
<b>Boffa G, et al. (21) (2021)</b>	Trabajo de investigación original, no aleatorizado.	Alto
<b>Nicholas R, et al. (22) (2021)</b>	Artículo de investigación, no aleatorizado.	Moderado
<b>Burt R, et al. (23) (2022)</b>	Comunicación original, no aleatorizada.	Bajo
<b>Mariottini A, et al. (24) (2022)</b>	Artículo de investigación, no aleatorizado.	Alto
<b>Massey J, et al. (25) (2022)</b>	Ensayo clínico, no aleatorizado.	Bajo

## Rango del análisis de sesgo

<b>Bajo</b>	10-14	
<b>Moderado</b>	8-9	
<b>Alto</b>	<8	

**Tabla 1.** Análisis de sesgo.

**Fuente:** Elaboración propia.

## Anexo 2. Ítems de la declaración prisma 2020.

**Tabla 1**  
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

**Tabla 1** (Continuación)  
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplieran con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	ArgUMENTE las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	ArgUMENTE las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	ArgUMENTE las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

**Gráfico 1.** Ítems de la declaración PRISMA 2020.

**Fuente:** (12).

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Joselyne Melissa Marca Mora** portadora de la cédula de ciudadanía N.º **0706100104** y **Leslie Maoli Mazón Álvarez** portadora de la cédula de ciudadanía N.º **1752727402**. En calidad de autoras y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Trasplante de células madre como terapia inmunológica en el control de la progresión de la esclerosis múltiple: revisión sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 28 de febrero de 2024

F: Joselyne Marca M......

**Joselyne Melissa Marca Mora**

**C.I. 0706100104**

F: Leslie Maoli Alvarez.....

**Leslie Maoli Mazón Álvarez**

**C.I. 1752727402**