

Relevancia de la pérdida de volumen cerebral en la esclerosis múltiple e impacto de las terapias modificadoras de la enfermedad en la reducción de la pérdida de volumen cerebral

Relevance of brain volume loss in multiple sclerosis and impact of disease modifying therapies in reducing brain atrophy

Mendoza-Bernal Jaime Alonso,* Jiménez-González Miriam Edith,**,***
Chiquete Erwin,**** González-Hernández Iliana Fabiola**,***

* Servicio de Neurología. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Mérida, Yuc., México.

** Novartis México. Ciudad de México, D.F., México.

*** Servicio de Neurología, Sanatorio Durango. Ciudad de México, D.F., México.

**** Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, D.F.; México.

RESUMEN

La pérdida de tejido cerebral de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) es hasta cuatro veces mayor a la que ocurre en sujetos sanos por el proceso normal de envejecimiento. Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) están enfocados de manera principal a controlar la inflamación. No obstante, los análogos de esfingosina han mostrado tener un efecto de clase en la reducción de la progresión de la pérdida de tejido cerebral. Esto abre un nuevo horizonte en las metas de tratamiento de pacientes con EM, no sólo en su manejo durante las fases iniciales de inflamación activa, sino también en las formas crónicas en las que existe pérdida acelerada de tejido cerebral. El objetivo de esta revisión narrativa es la de discutir el papel de los TME emergentes en la prevención de la atrofia cerebral en pacientes con EM y, en particular, de fingolimod, el análogo de esfingosina disponible actualmente en el mercado.

Palabras clave: Atrofia cerebral, esclerosis múltiple, México, progresión, volumen cerebral.

ABSTRACT

The loss of brain tissue in patients with multiple sclerosis (MS) is up to 4 times greater than that occurring in normal subjects by the normal aging process. The disease-modifying treatments (DMT) are focused mainly in the control of inflammation. Nonetheless, sphingosine analogues have shown a class effect in reducing the progression of brain tissue loss. This opens a new horizon in the treatment goals of patients with MS, not only in the management of the initial stages of active inflammation, but also in chronic forms, when there is accelerated loss of brain tissue. The aim of this narrative review is to discuss the role of emerging DMTs in preventing brain atrophy in MS patients, and in particular, fingolimod, the sphingosine analog currently available in the market.

Key words: Brain volume, cerebral atrophy, multiple sclerosis, Mexico, progression.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC), crónica, progresiva y usualmente discapacitante que afecta a 2.1 millones de personas alrededor del mundo.¹ En México se estima que entre 11 y 20 de cada 100,000 habitantes sufren EM, por lo que existen más de 20,000 personas cuya calidad de vida y capacidad productiva pueden verse seriamente modificadas por la enfermedad.²⁻¹⁰

El 80 a 85% de los pacientes cursan con EM del tipo remitente recurrente (EMRR) que se caracteriza por episodios agudos de inflamación (recaídas o brotes) durante los cuales se incrementa la lesión del SNC.¹ Estos episodios son seguidos de etapas de recuperación (remisión). De esta manera, con cada brote se podrá presentar algún grado de discapacidad residual, que depende del balance entre los mecanismos de reparación y la magnitud del daño. Con el paso del tiempo, la mayoría de los pacientes evolucionan a la forma progresiva de la enfermedad en la cual la pérdida neuronal se acelera, llevando al paciente a un mayor nivel de

Correspondencia: Dr. Jaime Alonso Mendoza Bernal.
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.
Km 8.5 Carretera Mérida-Cholul S/N. Col. Maya, Mérida, Yucatán C.P. 97134.
Correo electrónico: doc_jam@hotmail.com

Artículo recibido: 30 de septiembre de 2013.
Artículo aceptado: 17 de octubre de 2013.

deterioro físico y cognitivo.¹¹ Las recaídas dan como resultado pérdida de la productividad de los individuos, así como costos significativos asociados.¹² Así, la carga económica de la EM en términos de costos de salud y pérdida de la productividad se va incrementando a medida que la discapacidad se vuelve más importante.

En la EM hay lesiones multifocales en la sustancia blanca fácilmente visibles en imagen por resonancia magnética (IRM), que se caracterizan por una amplia variedad de procesos patológicos que incluyen a la inflamación, desmielinización, remielinización, edema, daño axonal y gliosis.¹³ Todos estos procesos pueden causar cambios importantes en el volumen del tejido. Las lesiones multifocales en la sustancia gris también están presentes, aunque son menos notables en la IRM cerebral, debido a su menor contenido de agua. Es por ello que el compromiso de la sustancia gris se caracteriza por la pérdida de volumen de inicio temprano en el curso de la enfermedad. Dicha pérdida de volumen incluye adelgazamiento cortical y atrofia subcortical.^{13,14}

Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) están enfocados de manera principal a controlar la inflamación.¹¹ Con ello, los TME tienen como objetivo clínico el reducir la frecuencia de las recaídas. Los TME disponibles actualmente en México son: Interferones b (1a vía I.M., 1a vía S.C. y 1b vía S.C.), acetato de glatiramer (administrado vía S.C.), natalizumab (administrado vía I.V. en infusión mensual) y fingolimod (administrado V.O.), los cuales reducen significativamente el número de recaídas por año en al menos 30% y hasta más de 60%, según el TME específico. Sin embargo, tal eficacia tiene un efecto limitado sobre la progresión global de la enfermedad.¹⁵

Los análogos de esfingosina, como fingolimod (el primer TME oral aprobado en el mundo para el manejo de pacientes con EM) y laquinimod (una nueva terapia oral emergente), han mostrado tener un efecto de clase en la reducción de la progresión de la pérdida de tejido (i.e., atrofia) cerebral.¹⁶⁻²⁰ Esto abre un nuevo horizonte en las metas del tratamiento de los pacientes con EM, no sólo en su manejo durante las fases iniciales de inflamación activa, sino también en las formas crónicas de progresión secundaria.¹⁵

El objetivo de esta revisión narrativa es la de discutir el papel de los TME emergentes en la prevención de la pérdida de tejido cerebral en los pacientes con EM, y en particular, de fingolimod, el único análogo de esfingosina disponible actualmente en México. Durante el desarrollo de este texto nos hemos propuesto buscar contestación a las siguientes preguntas: ¿Cómo interactúa el daño entre las sustancias gris y sustancia blanca? ¿Cómo esta pérdida de tejido contribuye a la discapacidad en la EM? ¿Cuál es el impacto de fingolimod (como paradigma actual) en la prevención de la pérdida de volumen cerebral en EM?

PÉRDIDA DE VOLUMEN CEREBRAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La tasa media de atrofia cerebral en una persona sin EM, por el propio proceso de envejecimiento, es de 0.1 a 0.3% de reducción en el volumen cerebral por año.²¹ Para ponerlo en

perspectiva, se ha estimado que los pacientes con demencia tipo Alzheimer tienen una pérdida de volumen cerebral anual que va de 6 a 25%.²² En los pacientes con EM la pérdida de mielina y axonal lleva la pérdida de volumen.²³ La tasa anual de atrofia cerebral en un paciente con EMRR va de 0.6 a 1.35%,²⁴ cifra que puede elevarse hasta en 3.4% anual, según se demostró en un estudio de pacientes con EMRR en seguimiento a siete años.²⁵

La pérdida de tejido puede ocurrir en la sustancia gris y en la sustancia blanca. En la sustancia blanca el fenómeno de atrofia ocurre en etapas tempranas de la EMRR, en cambio, la progresión de la enfermedad se asocia con más atrofia desustancia gris que en sustancia blanca. Por otro lado, la atrofia de sustancia gris se asocia con la presencia de alelos de riesgo del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, mismos que son conocidos factores de riesgo para EM. Es sabido que la atrofia cerebral de la sustancia gris no se distribuye de forma homogénea. En la corteza predomina la pérdida de tejido en los lóbulos frontal y temporal, en áreas motoras hasta 40% y en el cíngulo hasta 10%. En la sustancia gris profunda se ven afectadas estructuras como el tálamo, núcleos del hipotálamo, núcleos basales (caudado y estriado), e incluso algunas estructuras infratentoriales. De hecho, desde el estudio original de Brownell and Hughes,²⁶ se habla de que hasta 26% de las lesiones del SNC pertenecen a la sustancia gris, comparado con las lesiones de la sustancia blanca, la inflamación es menor y no hay alteración de la barrera hematoencefálica (BHE).^{26,27} Se ha descrito también una reducción significativa en la fracción del volumen cerebral (cociente del volumen del parénquima cerebral/capacidad intracraneal), una medida que se usa de rutina para estimar la atrofia cerebral en los estudios de EM y que es considerada un marcador razonable de neurodegeneración.¹³

Relación de la pérdida de volumen cerebral con la discapacidad motora

La discapacidad motora es comúnmente evaluada por la escala extendida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) y la evaluación funcional compuesta de esclerosis múltiple (MSFC, por sus siglas en inglés). La escala de severidad de la EM (MSSS, por sus siglas en inglés) es otro instrumento clinimétrico útil. El EDSS es una escala que tiene como objetivo reunir todos los resultados de la exploración neurológica del paciente en sistemas neuroanatómicos independientes y mutuamente excluyentes. Incluye un total de 20 estadios que abarcan desde una puntuación correspondiente a la completa ausencia de discapacidad provocada por la EM (0 puntos) hasta la muerte ocasionada por la enfermedad (10 puntos). Los primeros siete estadios (0 a 3.5 puntos) están condicionados por los cambios en la exploración neurológica con independencia de la deambulación, mientras que los ocho estadios siguientes (4 a 7.5 puntos) están supeditados a la capacidad deambulatoria. Los tres estadios superiores (8 a 9.5 puntos) atañen a los pacientes gravemente incapacitados y en cama que normalmente no se consideran candidatos para los ensayos clínicos. El EDSS ha constituido un instrumento útil para demostrar los efectos terapéuticos en los en-

sayos clínicos de pacientes con EMRR.²⁸ Existe una correlación inversa entre la puntuación del EDSS y la medición normalizada del volumen cerebral, así como en el volumen de las sustancias blanca y gris, tanto de manera global como regional.¹³ Es decir, a menor volumen de tejido cerebral, mayor puntaje en EDSS, es decir, mayor discapacidad.

Recientemente se ha publicado un estudio hecho por el grupo MAGNIMS (*MAGNetic resonance Imaging in MS study group*), de tipo retrospectivo, multicéntrico (ocho sitios) y 261 pacientes en quienes se evaluó la relación entre la progresión de la discapacidad medida por EDSS y la tasa de atrofia cerebral, la atrofia cerebral central y la volumetría de las lesiones en IRM en secuencias T2. En este estudio se documentó que el cambio de volumen de las lesiones y la tasa de atrofia cerebral central ayudan a estimar el EDSS a diez años.²⁹ Con mediciones como éstas se podrían tener bases para una intervención terapéutica oportuna que permitiría retrasar la progresión de la discapacidad.

Existen diferentes estudios que han demostrado la asociación de la pérdida de volumen con la progresión de la discapacidad.³⁰⁻³² Y de los que se puede inferir que la medición de la pérdida de volumen puede ser un biomarcador relevante para cuantificar el ritmo de la neurodegeneración y que puede ser una medida sensible para evaluar la neuroprotección que podrían brindar los TME en los estudios clínicos.³³

RELACIÓN DE LA PÉRDIDA DE VOLUMEN CEREBRAL CON LA DISCAPACIDAD COGNOSCITIVA

Los trastornos de la cognición afectan de 40 a 70% de los pacientes, disfunción que aunque que se han observado desde etapas tempranas de la enfermedad, son más acentuados en etapas tardías de la misma.³⁴ Diferentes procesos cognitivos se ven afectados, pero en especial dos dominios. El primero es la velocidad del procesamiento de la información (que para su evaluación no incluye nuevo aprendizaje, ni habilidades en el lenguaje o habilidades ejecutivas complejas). El segundo dominio es la memoria episódica, que se evalúa mediante repetición o evocación de información verbal o gráfica previa.³⁴ Dos de las pruebas más utilizadas para evaluar la cognición en pacientes con EM son la *Brief Repeatable Neuropsychological Battery* (BRNB) y el *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (MACFIMS). Hasta la fecha no se ha incluido la evaluación cognoscitiva como desenlace primario en ensayos clínicos de los TME en EM. La evaluación de la función cognoscitiva se ha reportado como objetivo secundario y las pruebas empleadas son diversas, de manera que es difícil comparar entre sí los resultados.^{34,35}

En algunos estudios se ha analizado la relación entre el deterioro cognoscitivo y el volumen de lesiones en T1 y T2 (IRM cerebral), conservando una proporción directa.^{34,35} Sin embargo, las mediciones de volumen de sustancia gris y la identificación de las áreas más afectadas pueden ayudar a diferenciar a pacientes que tienen afección cognitiva de los que no lo tienen. Además se ha observado que el ritmo de

pérdida de volumen cerebral puede predecir los pacientes que con EMRR evolucionarán más rápido a EMSP (por la desproporcionada pérdida de sustancia gris frente a sustancia blanca).³⁴

Fingolimod

Fingolimod es un inmunosupresor selectivo, pertenece a una nueva clase terapéutica: agonistas de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P). Dichos receptores se encuentran distribuidos en diferentes células del cuerpo principalmente linfocitos, células hepáticas (particularmente miofibroblastos hepáticos) y dentro del SNC en oligodendrocitos y astrocitos.^{18,36} La acción agonista sobre los receptores de S1P se considera un antagonismo funcional, ya que su unión induce, como ocurre con la S1P natural, su internalización. Pero a diferencia de la S1P, la internalización conduce a su degradación y a la pérdida de su función.³⁶

El principal mecanismo de acción es la retención selectiva de linfocitos en el ganglio linfático, afectando únicamente a linfocitos Th0, linfocitos T activados y linfocitos T de memoria central, no así a los de memoria efectora, lo cual se ve reflejado en el paciente como linfopenia –por redistribución– sin causar linfocitotoxicidad, y que es reversible tras la suspensión del fármaco. Además de respetar a los linfocitos de memoria efectora, esta acción sobre los receptores S1P permite que se conserve la memoria inmunológica a pesar de las cuentas bajas de linfocitos.³⁶

Fingolimod es lipofílico, por lo que puede atravesar la barrera hematoencefálica. En el SNC se fosforila por las cinasas presentes en el tejido nervioso y actúa sobre receptores presentes en las células neurales (neuronas, oligodendrocitos, macro y microglia).^{18,36} Se ha demostrado que protege frente a varios estímulos apoptóticos, que favorece la diferenciación de precursores a células maduras y en ellas modula su supervivencia y la dinámica de formación de membrana. Por otra parte, estimula la remielinización en un modelo de desmielinización por lisolecitina.^{18,36,37}

Los resultados clínicos de los estudios fase III se reportaron en dos publicaciones, un estudio frente a placebo con 1,272 pacientes, a dos años, denominado FREEDOMS38 (*FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in MS*), y otro estudio frente a interferón β 1a I.M. que incluyó a 1,280 pacientes con seguimiento a un año, llamado TRANSFORMS³⁹ (*Trial Assessing Injectable Interferon vs. FTY720 Oral and Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*). El resumen de los hallazgos de estos dos estudios se refieren en la **tabla 1**. Aquí cabe resaltar que la reducción en la tasa anualizada de recaída fue de 54 y 52%, respectivamente.^{36,38,39}

Fingolimod fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en septiembre de 2010, por la EMA en Europa en enero de 2011, en México se aprobó por COFEPRIS en abril de 2011 y se dispuso comercialmente a partir de octubre de 2011. Fingolimod está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en los pacientes con EMRR.³⁶

Tabla 1. Resultados de estudios clínicos con fingolimod fase III.*

| | FREEDOMS ³⁸ (n = 1,272) | TRANSFORMS ³⁹ (n = 1,280) |
|---|--|---|
| Diseño | A 2 años, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo | A 1 año, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo (interferón β-1a) |
| Tratamiento | Fingolimod 0.5 mg (1 vez al día) Fingolimod 1.25 mg (1 vez al día) Placebo (1 vez al día) | Fingolimod 0.25 mg (1 vez al día) Fingolimod 1.5 mg (1 vez al día) INFβ-1a 30 □g (1 vez por semana) |
| Objetivo primario | Tasa anualizada de recaídas | Tasa anualizada de recaídas |
| Resultados para objetivo primario (Fingolimod 0.5 mg) | • Reducción significativa de la tasa anualizada de recaídas en 54% | • Reducción significativa de la tasa anualizada de recaídas en 52% |
| Resultados para objetivos secundarios (Fingolimod 0.5 mg) | • Número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a 2 años: 70.4 vs. 45.6% • Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones en T1 captantes de gadolinio a 2 años: 89.7 vs. 65.1% • Un 38% de reducción en atrofia cerebral vs. placebo | • Número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a un año: 82.5 vs. 70.1% • Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones en T1 captantes de gadolinio a un año: 90.1 vs. 80.8% • Un 40% de reducción en atrofia cerebral vs. INF β-1a . |
| Seguridad (Fingolimod 0.5 mg) | Eventos adversos reportados en ≥10% de pacientes: nasofaringitis (21.1%), infección por influenza (12.9%), cefalea (25.2%), alteraciones de las PFH (15.8%), fatiga (11.3%), dolor de espalda (11.8%), diarrea (11.8%), tos (10.1%) | Eventos adversos reportados en ≥ 10% de pacientes: nasofaringitis (20.5%), cefalea (23.1%), fatiga (10.30%) |
| Tolerabilidad | Terminaron el estudio bajo tratamiento (vs. placebo): 81.2 vs. 72.5% | Terminaron el estudio bajo tratamiento (vs. INF β-1a): 89.7 vs. 88.1% |

* Adaptado de Flores-Rivera JJ. Rev Mex Neuroci 2011; 12: 250-61.³⁶**Tabla 2.** Reducción de atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente: impacto de los diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad.^{19,20,23,24,38-45}

| Terapia | Reducción significativa de la atrofia cerebral | | |
|---------------------------|--|---------|---------|
| | Año 0-1 | Año 1-2 | Año 0-2 |
| IFN β-1a I.M. | × | ✓ | × |
| IFN β-1a S.C. | - | - | × |
| IFN β-1b | - | - | - |
| Acetato de glatiramer | × | ✓ | - |
| Natalizumab | × | ✓ | × |
| Fingolimod | ✓ | ✓ | ✓ |
| Laquinimod * | ✓ | ✓ | ✓ |
| Teriflunomide * | - | - | × |
| Dimetil fumarato (BG12) * | - | - | ✓ |

IFN: interferón. I.M: intramuscular. S.C: subcutáneo.

- No reportado o no disponible. × Explorado pero sin efecto significativo. ✓ Efecto significativo. * De próxima introducción al mercado mexicano.

IMPACTO DE LOS TME EN LA PÉRDIDA DE VOLUMEN CEREBRAL DE PACIENTES CON EM

Los estudios sobre el impacto de los TME en mantener el volumen cerebral no han demostrado mejoría, o sus resultados no han sido consistentes o aparecen de manera incipiente después de dos años de tratamiento, según se muestra en la *tabla 2*. En esta *tabla* se muestran los TME disponibles

comercialmente en México, así como las terapias emergentes de próxima inclusión al mercado mexicano.

Impacto en la pérdida de volumen cerebral de pacientes con EM en tratamiento con fingolimod

- **Estudios a corto plazo.** La medición del ritmo de pérdida de volumen cerebral se realizó en tres estudios, en

FREEDOMS³⁸ y TRANSFORMS,³⁹ mismos que ya se describieron anteriormente, y en el estudio FREEDOMS-II,¹⁹ que fue un estudio con el mismo diseño básico que FREEDOMS, al que se agregaron desenlaces de seguridad, y que fue realizado únicamente en los Estados Unidos, con un total de 1,083 pacientes. En estos tres estudios se demostró que a partir de los seis meses de tratamiento se lograba una desaceleración del ritmo de pérdida del volumen cerebral, tendencia que fue consistente a uno y dos años de seguimiento, según se muestra en la *figura 1*.¹⁹

- **Estudios a largo plazo.** Los pacientes que habían participado en el estudio FREEDOMS³⁸ continuaron por dos años más en la extensión del estudio. En este seguimiento a cuatro años se confirmó que a largo plazo el tratamiento con fingolimod lograba reducir el ritmo de pérdida del volumen cerebral en pacientes con EMRR, a diferencia de aquellos que iniciaron el estudio en el grupo placebo, alcanzado reducción de hasta 27.6% (*Figura 2*).⁴⁶

Otro de los estudios que muestra resultados a largo plazo es un reporte que se realizó por Montalbán, *et al.*, en 2012.²⁵ En este estudio se reporta el seguimiento a siete años de pacientes en tratamiento con fingolimod, quienes observaron que la tasa de pérdida de volumen cerebral se redujo hasta en 2.6%, en comparación con pacientes que no estaban en este tratamiento, en el cual ésta fue de 3.4% (*Figura 3*).²⁵

Fingolimod y la relación de la pérdida de volumen cerebral con discapacidad motora

En el estudio publicado por Radue, *et al.*,⁴⁷ se analizaron los resultados por IRM (volumen de las lesiones, nuevas lesiones y tasa de pérdida de volumen cerebral) de los pacientes que estuvieron en los estudios FREEDOMS y TRANSFORMS, y la relación respecto a la escala de

discapacidad EDSS. Radue, *et al.* encontraron que los pacientes en tratamiento con fingolimod con evaluaciones de EDSS < 3.5 lograron disminuir la tasa de pérdida de volumen cerebral, manteniendo o disminuyendo su puntaje de EDSS en relación directa con la pérdida o conservación de volumen.⁴⁷

CONCLUSIONES

La EM es una enfermedad crónica con un mayor impacto en la discapacidad motora y cognitiva, la cual se puede agravar con cada brote o recaída. Los TME han buscado clásicamente reducir el número de recaídas por año. Recientemente se ha demostrado que la medición del volumen cerebral puede ser otra unidad de resultado clínico útil para evaluar el impacto de los TME. Así, eventualmente se podría establecer la relación entre la pérdida de volumen cerebral y la discapacidad física o mental, lo cual invitaría al uso temprano de terapias capaces de mantener por mayor tiempo al paciente libre de discapacidad, o bien, con discapacidad mínima.

AGRADECIMIENTOS

Los autores se encuentran en deuda con el Dr. José de Jesús Flores Rivera por la revisión técnica y consejos fundamentales para el desarrollo de este texto.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Mendoza-Bernal declara haber recibido patrocinio por parte de, o ha formado parte de advisory boards para: Bayer, Boehringer Ingelheim México, Janssen Cilag, Lundbeck, Novartis, Probiomed, Stendhal, Teva y UCB. El Dr. Chiquete declara haber recibido patrocinio por parte de, o ha formado parte de, advisory

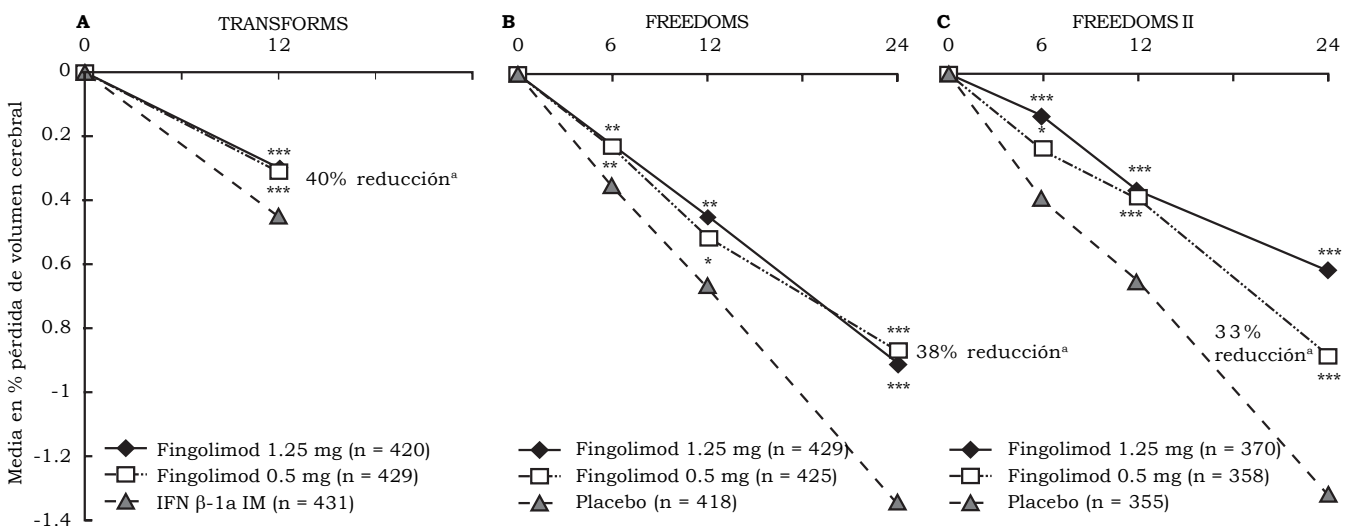


Figura 1. **A.** TRANSFORMS;³⁹ Reducción de la pérdida de volumen cerebral de 40% a un año de tratamiento. **B.** FREEDOMS;³⁸ Reducción de la pérdida de volumen cerebral del 38% a dos años de tratamiento. **C.** FREEDOMSII;¹⁹ Reducción de la pérdida de volumen cerebral de 33% a dos años de tratamiento.

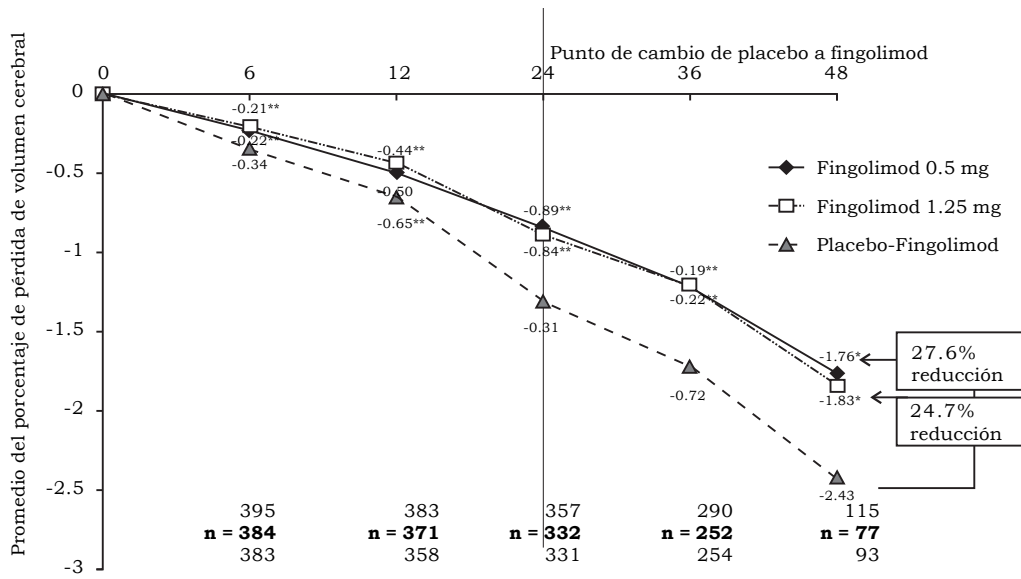


Figura 2. Estudio FREEDOMS-extensión: Reducción del porcentaje de pérdida de volumen cerebral a cuatro años de seguimiento⁴⁶

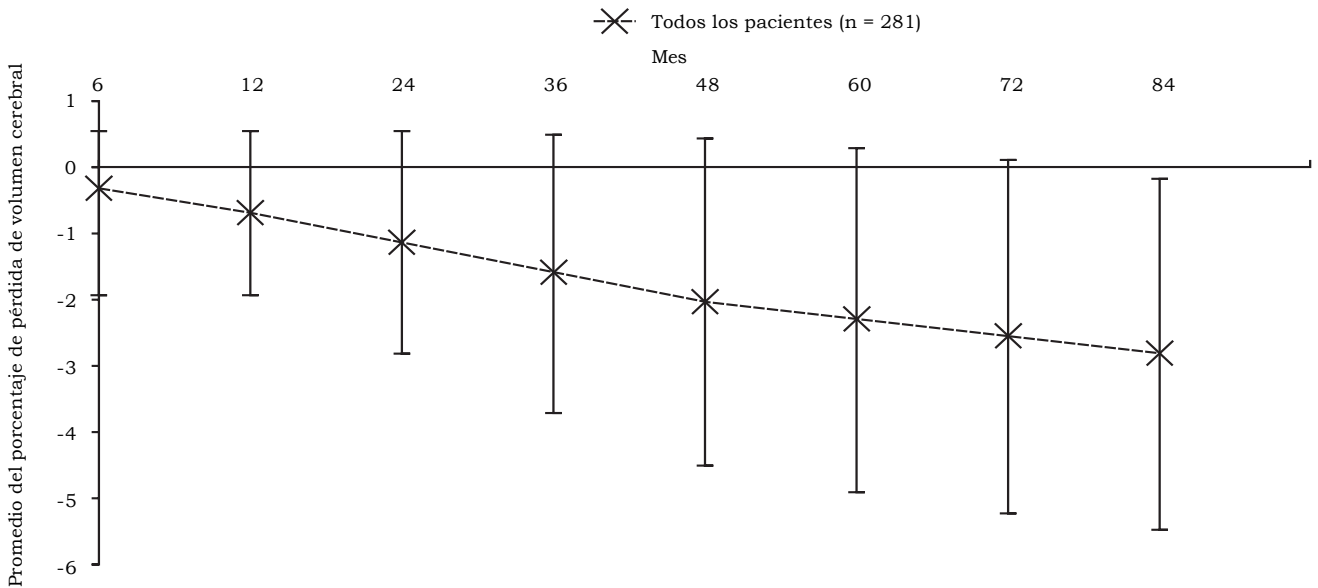


Figura 3. Estudio de seguimiento a siete años, reducción del porcentaje de pérdida de volumen.²⁵

boards para: Sanofi-Aventis, Ferrer Grupo, Genzyme y Novartis Farmacéutica. La Dra. Jiménez-González es Gerente Médico Neurociencias en Novartis México. La Dra. González-Hernández es MSL de Neurociencias en Novartis México.

bargo, los autores no recibieron ninguna compensación por firmar este texto, escribirlo, o por motivar su publicación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este estudio recibió financiamiento parcial por parte de Novartis México para la preparación de este artículo. Sin em-

REFERENCIAS

1. Koch-Henriksen N., Sorensen S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520-32.
2. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study. *Arch Neurol* 1970; 23: 451-9.

3. Rodríguez García A, Sotelo Morales J. [Multiple sclerosis in Mexico]. *Salud Publica Mex* 1981; 23: 451-6.
4. Gonzalez O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 528-30.
5. Corona T, Rodrigues JL, Otero E, Stopp L. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. *Neurologia* 1996; 11: 170-3.
6. De la Maza M, García J, Bernal J, Fuentes M. [A review of the epidemiology of multiple sclerosis in Mexico]. *Rev Neurol* 2000; 31: 494-5.
7. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. [Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study]. *Rev Neurol* 2003; 36: 1019-22.
8. Cordova J, Vargas S, Sotelo J. Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 146-51.
9. Aguirre-Cruz L, Flores-Rivera J, De La Cruz-Aguilera DL, Rangel-López E, Corona T. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity* 2011; 44: 571-5.
10. Magaña-Zamora L, Chiquete E, Campos-González ID, Cantú-Lela R, Ibarra-Bravo O, Punzo-Bravo G, et al. Factores de riesgo y pronóstico de pacientes con esclerosis múltiple del estado de Michoacán, México: Un estudio de casos y controles. *Rev Mex Neuroci* 2012; 13: 78-85.
11. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 343-66.
12. Macías-Islas MA, Soria-Cedillo IF, Velazquez-Quintana M, Rivera VM, Baca-Muro VI, Lemus-Carmona EA, et al. Cost of care according to disease-modifying therapy in Mexicans with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2013 [Epub ahead of print]
13. Shiee N, Bazin PL, Zackowski KM, Farrell SK, Harrison DM, Newsome SD, et al. Revisiting Brain Atrophy and Its Relationship to Disability in Multiple Sclerosis. *Plos One* 2012; 7: e37049.
14. Eshaghi A, Bodini B, Ridgway GR, García-Lorenzo D, Tozer D, Sahraian MA, et al. Temporal and spatial evolution of grey matter atrophy in primary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2013; S1053-8119(13)00995-6.
15. Perumal J, Khan O. Emerging disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14:256-63.
16. Fernandez O, Alvarez-Cermeno JC, Arroyo-Gonzalez R, Brieua L, Calles-Hernandez MC, Casanova-Estruch B, et al. Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol* 2012; 54:734-49.
17. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci* 2013; 328: 9-18.
18. García-Merino JA, Sánchez AJ. [Basic mechanisms of action of fingolimod in relation to multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2012; 55: 31-7.
19. Cohen J, Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Calabresi P, Haering D, et al. Fingolimod-Effect on Brain Atrophy and Clinical/MRI Correlations in Three Phase 3 Studies-TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II (S51.006). *Neurology* 2013; 80: S51.006.
20. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013[Epub ahead of print].
21. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 256-66.
22. Yao Z, Hu B, Liang C, Zhao L, Jackson M. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Longitudinal Study of Atrophy in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Normal Aging Revealed by Cortical Thickness. *PLoS One* 2012; 7: e48973.
23. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006; 12: 679-87.
24. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 158-70.
25. Montalban X, Comi G, Antel J, O'Connor P, de Vera A, Cremer M, et al. Long-term (> 7-year) efficacy and safety data from a phase II extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Póster presentado en ENS 2012, 9-12 June, 2012, Prague, Czech Republic.
26. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1962; 25: 315-20.
27. Horakova D, Kalincik T, Dusankova JB, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2012; 12: 10.
28. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. [Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2010; 51: 321-9.
29. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1082-91.
30. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144-50.
31. Lukas C, Minneboo A, de Groot V, Moraal B, Knol DL, Polman CH, et al. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1351-6.
32. Prinster A, Quarantelli M, Lanzillo R, Orefice G, Vacca G, Carotenuto B, et al. A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing- remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 45-54.
33. Barkhof F, Filippi M. MRI—the perfect surrogate marker for multiple sclerosis? *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 182–3.
34. Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14: 27S-35S.
35. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, De Luca J, Geurts JJ, Rombouts SA, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 2121-8.
36. Flores-Rivera JJ. Fingolimod: Una novedosa terapia, modulador de los receptores de esfingosina para las formas recurrentes de esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci.* 2010; 11: 250-61.
37. Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 76.

38. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
39. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
40. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676-95.
41. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stüve O, Lassmann H, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 136-44.
42. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303.
43. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, et al. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 2145-56.
44. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
45. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, et al. Effect of olesaramil on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085-92.
46. Radue EW, Goodin D, Jeffery D, et al. Fingolimod reduces magnetic resonance imaging inflammatory lesion activity versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 FREEDOMS-II study. Poster presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. P724.
47. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69: 1259-69.