

Actualización en el tratamiento de la neuropatía óptica inflamatoria desmielinizante

Updating on the treatment of the demyelinating inflammatory optical neuropathy

Yaimara Hernández Silva^I; Odelaisys Hernández Echavarría^{II}; Yannara Elina Columbié Garbey^{III}; Rosaralis Santiesteban Freixas^{IV}; Julio César Molina Martín^I; Yoel Rodríguez Martín^V

^IEspecialista de I Grado en Oftalmología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Oftalmología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". La Habana, Cuba.

^{IV}Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Oftalmología. Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". La Habana, Cuba.

^VEspecialista de I Grado en Oftalmología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de proporcionar una actualización de las drogas que se emplean para retrasar la aparición de esclerosis múltiple en el manejo de la neuropatía óptica inflamatoria desmielinizante. El artículo presenta el origen y la justificación de la terapia esteroidea en este grupo de enfermedad, así como los mecanismos de acción y beneficios de tratamientos más modernos como los inmunomoduladores e inmunosupresores. El trabajo también introduce muchas de las drogas con efectos neuroprotectores que se encuentran en fases experimentales, cuyo uso prevendría la neurodegeneración que se produce a nivel de las células ganglionares retinianas en esta enfermedad neurológica. Las opciones terapéuticas actuales ofrecen variantes de tratamiento adicionales a pacientes con mayores probabilidades de desarrollo de esclerosis múltiple y retrasan la aparición de un segundo brote, así como las secuelas invalidantes que esta suele originar.

Palabras clave: Neuritis óptica desmielinizante, esclerosis múltiple, neuroprotección.

ABSTRACT

A bibliographic review was conducted to provide an updating of drugs used to retard the appearance of multiple sclerosis in the management of the demyelinating inflammatory optical neuropathy. Present paper shows the origin and the justification of the steroid therapy in this disease, as well as the mechanisms of action and benefits of more recent treatments, e.g. the ongoing immunomodulations and immunosuppressive ones and also to introduce many drugs in experimental phase having neuroprotection effects whose use will prevent the neurodegenerative effect produced at level of the retinal ganglion cells in this neurologic disease. The current therapeutical options offer variants of additional treatment to those patients with greater possibilities to development multiple sclerosis and retarding the appearance of a second outbreak, as well as its disabling sequelae.

Key words: Demyelinating optical neuritis, multiple sclerosis, neuroprotection.

INTRODUCCIÓN

La aparición de una neuropatía óptica inflamatoria aislada es con frecuencia la primera manifestación de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas se caracterizan por disminución de la agudeza visual de forma aguda, generalmente monocular y casi siempre acompañada de dolor a los movimientos oculares, sobre todo en la forma retrobulbar; es por eso que la mayoría de estos pacientes acuden primero al oftalmólogo.¹ Se considera que dentro de las enfermedades del nervio óptico es la causa más común de disminución de la visión en adultos jóvenes.

La neuropatía óptica inflamatoria desmielinizante (NOID) predomina en mujeres, con mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Se describe que dos tercios de los pacientes se presentan con características clínicas de neuropatía inflamatoria con discos ópticos normales (forma retrobulbar) pero si la afectación se localiza en el sector anterior del nervio se caracteriza fundoscópicamente por la presencia de un edema limpio del disco óptico y las fibras nerviosas retinianas peripapilares. Pueden observarse líneas de Paton, presencia de vasos tortuosos con aumento de la microcirculación y dilatación de capilares superficiales que traducen el aumento de la coloración del disco.

La NOID es una enfermedad que puede llevar al paciente a la ceguera en uno o pocos brotes y la enfermedad neurológica que suele asociarse es muy invalidante. Los resultados obtenidos en el ONTT (*Optic Neuritis Treatment Trial*), importante estudio prospectivo, multicéntrico y rdbdomizado, han enriquecido el estudio y manejo de esta enfermedad. En el reporte final de los 15 años en seguimiento de este estudio se plantea que la probabilidad de desarrollo de EM después de un ataque de neuropatía óptica inflamatoria aislado es de 50 % y que esta cifra se incrementa a 72 % para aquellos pacientes con una o más lesiones sugestivas de desmielinización en el estudio por imagen de resonancia magnética (IRM) en el momento del diagnóstico, mientras disminuye a 25 % para los pacientes con ausencia de lesiones en la IRM, del sexo masculino y con características atípicas en el examen del fondo de ojo, como el edema sucio del disco con abundantes exudados y vitritis.²

Sin embargo, a pesar de las evidencias actuales, todavía algunos especialistas de varias ramas continúan con un manejo terapéutico inadecuado de esta enfermedad.

Esta revisión tiene como objetivo fundamental proporcionar una actualización en el manejo terapéutico de la neuropatía óptica inflamatoria desmielinizante para lograr disminuir o retrasar la aparición de esclerosis múltiple.

DESARROLLO

La búsqueda y localización de la información incluyó una revisión de artículos científicos en la base de datos MEDLINE y la red Cochrane, entre los años 1996-2010, para lo cual se utilizaron los siguientes descriptores: neuritis óptica, esclerosis múltiple, neuroprotección y enfermedad desmielinizante. Se localizaron las fuentes de información primaria (artículos originales). La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales. La mayoría de los artículos seleccionados estaban relacionados con los nuevos medicamentos utilizados para desactivar algunos mecanismos de producción de las enfermedades desmielinizantes y sus efectos pronósticos.

La información proporcionada por el *Optic Neuritis Treatment Trial* resulta de gran valor para evaluar un tratamiento profiláctico para la EM al momento del primer ataque agudo de NOID, y más aún desde los últimos años del siglo XX, en que se han encontrado tratamientos que desactivan algunos mecanismos de producción de esta enfermedad.³

Este importante estudio sentó pautas en el manejo al demostrar que los esteroides orales incrementan el número de recurrencias y la aparición de esclerosis múltiple; sin embargo, altas dosis de metilprednisolona endovenosa aceleran la velocidad de recuperación visual en las primeras semanas y, aunque no la magnitud final al año, retarda las recaídas de la enfermedad por dos años. Se describe que a pesar de esos beneficios, el tratamiento endovenoso no previene la atrofia óptica que, por lo regular, se desencadena después de un ataque de neuritis.⁴ La respuesta a altas dosis de esteroides endovenosos se supone que sea mediada a través de acciones no genómicas dentro de la célula⁵ y se cree que la desaparición del efecto a los tres años se deba a su actuación inespecífica sobre la memoria clonal que al cabo de este tiempo se pierde.

Ha sido demostrado que este medicamento actúa de varias maneras sobre el ciclo inflamatorio, pues detiene la cascada inflamatoria, inhibe la activación de linfocitos T, disminuye la extravasación de células inmunes a través de la barrera hematoencefálica, facilita la apoptosis de células inmunes activadas e indirectamente disminuye el efecto citotóxico del óxido nítrico (ON) y del factor de necrosis tumoral alfa.⁶ Esto último ha promovido investigaciones de su uso como agente neuroprotector, pues se conoce la toxicidad del ON sobre los axones *in vitro* pero se ha observado que incrementa la apoptosis de las células ganglionares retinianas. La terapia puede estar asociada a efectos adversos como el empeoramiento de la hipertensión arterial, las infecciones, alteraciones electrolíticas y alteraciones de comportamiento; por tanto, es esencial el monitoreo y su uso debe ser individualizado. Se acepta el uso de 1 000 mg de metilprednisolona endovenoso diario, ya sea en dosis única o fraccionada cuatro veces al día por 3 a 5 días, seguido por un esquema de reducción esteroideo con prednisona oral por 11 días. En pacientes que no mejoran después de las 3 a 5 semanas del tratamiento deben tenerse en cuenta otras causas no desmielinizantes, formas fulminantes de desmielinización u otra más invalidante como la neuromielitis óptica.

El uso de terapias adicionales debe considerarse en aquellos pacientes con mayor riesgo de EM. Los ensayos con interferón (IFN) alfa y gamma, al igual que el

tratamiento con la mielina oral sulfasalazine e inhibidores del factor de necrosis tumoral, demostraron que estos eran infructuosos; sin embargo, desde 1993 el uso de IFN β -1b (Betaseron) demostró cierta eficacia al alterar la historia natural de la enfermedad, seguidos por ensayos igualmente exitosos con el uso de IFN β -1a (Avonex para uso intramuscular y Rebif para uso subcutáneo). Estos inmunomoduladores disminuyen el número de linfocitos T y alteran el mecanismo de presentación de antígenos en la cadena inmunitaria, planteamiento este que ha sido demostrado en los resultados de varios estudios⁷⁻⁹ donde se destaca el CHAMPS (*Controlled High-risk Avonex Multiple sclerosis Study*) que sugiere que los beneficios pueden ser mayores en pacientes con mayor número de lesiones en la IRM y el ETOMS (*Early Treatment Of Multiple sclerosis Study*) donde se obtuvo una reducción de las recaídas y del número de lesiones activas en la IRM. A pesar de que la terapia con IFN- β representa un adelanto importante, se conoce que sus beneficios son dosis dependientes y la información sobre los riesgos relativos de las preparaciones disponibles es limitada.

Un reciente reporte con los resultados de un estudio multicéntrico randomizado, conocido como EVIDENCE (*Evidence of Interferon Dose-response European North American Comparative Efficacy*), donde se aplicaron diferentes regímenes de IFN β -1a: un grupo con altas dosis (44 mcg, subcutáneo) y otro con bajas dosis (30 mcg, intramuscular) con un seguimiento por 1 y 2 años, encontró en una primera fase comparativa que el tratamiento con altas dosis estuvo asociado con una reducción significativa de la actividad clínica e imagenológica de la enfermedad por 1 a 2 años; mientras en la segunda fase cruzada, donde los pacientes intercambiaron el tratamiento de bajas dosis con altas dosis, experimentaron beneficios adicionales sin un incremento sustancial de las reacciones adversas. El PROOF (*Prospective and Retrospective Long-Term Observational Study of Avonex and Rebif*) reportó menores reacciones adversas en el sitio de inyección para la variante intramuscular. Los resultados del estudio INCOMIN¹⁰ (Comparación Independiente de interferón), al comparar IFN β -1a, 22 μ g una vez a la semana con IFN β -1b, 250 μ g cada dos días, mostraron que la tasa de recaídas anuales no fue significativamente diferente, pero el tiempo hasta la progresión fue más corto en los tratados con IFN β -1b.

La aplicación del copolímero 1 o acetato de glatiramer (Copaxone)^{11,12} junto al IFN- β se han convertido en drogas de primera línea en el tratamiento de la EM recaída-remisión (EMRR) y en los primeros cuadros de desmielinización de la enfermedad. El Copaxone constituye una mezcla de péptidos sintéticos compuesta de cuatro aminoácidos análogos de péptidos de la proteína básica de mielina, que induce la formación de células T supresoras inmunológicas que están deficientes en la EM e inhibe competitivamente el efecto de antígenos de mielina del sistema nervioso central, mecanismos estos que parecen ser importantes en la patogénesis de la EM, y además estimula la secreción de neurotrofinas que protegen a los axones y puede promover la reparación de daños neuronales.¹³

Varios estudios multicéntricos, a doble ciega, han confirmado el beneficio terapéutico mostrado en estudios pilotos anteriores. Los efectos adversos son leves y el tratamiento diario subcutáneo es bien tolerado, por lo que ofrece una alternativa terapéutica cuando la eficacia del IFN- β está disminuyendo o predominan sus efectos adversos. Se ha comparado la eficacia de los IFN- β con la del acetato de glatiramer: BEYOND¹⁴ (*Betaferon Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose*), REGARD¹⁵ (*Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease*) y BECOME¹⁶ (*BETaseron vs COPaxone in Multiple Sclerosis with Triple-Dose Gadolinium and 3-Tesla MRI Endpoints*). Los resultados de los estudios BEYOND y REGARD no mostraron diferencias significativas en la tasa de recaídas anuales entre el copaxone y altas dosis de IFN- β , mientras que en el BECOME tampoco se observó diferencia entre ambos grupos en la actividad clínica y las lesiones por imagen de resonancia magnética.

La aplicación de Natalizumab,^{17,18} un anticuerpo monoclonal humano antagonista de la glucoproteína integrina $\alpha 4$ que conduce a una inhibición de la extravasación de células inmunes en el sistema nervioso central, ha reducido la respuesta inflamatoria y las recaídas en los pacientes con EMRR.¹⁹ Su uso ha sido aprobado sobre la base de los resultados de dos estudios: el AFFIRM²⁰ (*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) y el SENTINEL²¹ (*Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*). En el primero se compara con un grupo tratado con placebo y en el segundo comparado con el IFN β -1a. La terapia combinada también se asoció con una menor tasa de recaídas anuales. Aunque el natalizumab es eficaz para las formas activas de la EMRR, se suele reservar para los pacientes que tienen una respuesta inadecuada o no toleran los tratamientos de primera línea, teniendo en cuenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.^{22,23} A finales de 2006, un programa de farmacovigilancia de natalizumab fue efectuado por una agencia italiana farmacéutica. En febrero de 2010 se reportó que la mayoría de los casos se mantuvieron estables y en el 25 % de ellos se observó mejoría en la discapacidad.²⁴

El cladribine es un análogo de un nucleósido adenosina deaminasa-resistente, que luego de su fosforilación se acumula en el interior de los linfocitos y monocitos, causa daño del ADN y muerte celular de estas células; además, puede impedir la migración de monocitos y linfocitos a través de la barrera hematoencefálica. Se ha demostrado que disminuye la capacidad migratoria de monocitos CD14+, linfocitos T CD4+ y CD8+, con mayores efectos sobre los linfocitos T, que son células involucradas en la patogénesis del daño en la EM.²⁵⁻²⁷ Los resultados de la reciente publicación del estudio multicéntrico en fase II CLARITY,²⁸ (*CLAdRIbine Tablets Treating MS Orally*) muestran que el cladribine oral reduce la tasa de recaídas, la progresión de la discapacidad y la actividad de la enfermedad por IRM. En estos momentos se está realizando un estudio fase II, ONWARD,²⁹ (*Cladribine Add-ON to Interferon-beta Therapy in MS Subjects With Active Disease*) para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la cladribina oral cuando se toma en combinación con IFN- β en pacientes con EMRR y EMSP, y otro en fase III, ORACLE MS,³⁰ (*Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis*), para evaluar la eficacia y la seguridad de la cladribina oral en comparación con placebo en pacientes con un primer episodio clínico desmielinizante con alto riesgo de convertirse en una EM.

El uso de inmunoglobulina endovenosa fue beneficioso en pacientes de alto riesgo de EM en un estudio realizado con una muestra pequeña, pero luego los resultados de una investigación randomizada a doble ciega mostró que no tiene efecto sobre la función visual a largo plazo después de un ataque agudo de neuritis óptica, ni tampoco reduce la latencia del potencial evocado visual, que es el mayor indicador de desmielinización de las fibras nerviosas del nervio óptico.³¹

En algunas formas de EM se recoge la acción del mitoxantrone (*novantrone*), un inmunosupresor de administración endovenosa que se cree produce la inhibición de linfocitos T y B y la proliferación de macrófagos, aunque estos mecanismos no están completamente esclarecidos en la reducción de la invalidez neurológica y la frecuencia de recaídas.³² Sus efectos han mostrado mayor eficacia al ser combinado con metilprednisolona endovenosa en la prevención de la aparición de nuevas lesiones en la IRM. Los riesgos mielosupresivos y cardiotoxicos,³³ pueden ser reducidos con una adecuada selección de los pacientes, en la administración del fármaco y en el monitoreo a corto plazo, con la limitación de la droga a no más de 140 mg/m² y 2 o 3 años de duración de la terapia. Este medicamento también ha reportado efectos beneficiosos en otras enfermedades como la enfermedad de Devic.³⁴ En algunos casos se han usado terapias combinadas con otros inmunosupresores,^{35,36} como la ciclofosfamida y el metotrexate, pero están pendientes de evidencias seguras que demuestren sus beneficios. La azatioprina³⁷ se ha empleado como alternativa en pacientes con esclerosis múltiple recaída-remisión, que con frecuencia requieren

esteroides. Nuevos agentes farmacológicos y combinaciones de tratamientos se encuentran actualmente en estudio: Fingolimod, Rituximab, Laquinimod, Alemtuzumab y Daclizumab.³⁸

Se plantea que en etapas tempranas de la EM, cuando aún no se han producido reacciones inflamatorias que desencadenan procesos como la neuritis óptica, se ha encontrado destrucción axonal y pérdida neuronal que incluso ha sido demostrada por tomografía de coherencia óptica en estos pacientes.^{39,40} Con excepción del Copaxone, que ha demostrado cierto efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina (CGR) en modelos experimentales,⁴¹ las terapias actuales anteriormente descritas no previenen la neurodegeneración, por lo que actualmente están en ensayo el uso de algunos neuroprotectores para los pacientes con alto riesgo de sufrir esta temible enfermedad. En un modelo animal con minociclina⁴² se demostró que esta inducía neuroprotección de las CGR y sus axones a través de un mecanismo relacionado con la inducción de señales intracelulares anti-apoptosis y la disminución de la excitotoxicidad del glutamato. Se ha señalado que preserva la integridad axoglial al inhibir la inflamación microglial.⁴³ Resultados alentadores también se han obtenido al aplicar terapias combinadas con metilprednisolona y copaxone.

En estos momentos se realiza un estudio intervencional en fase II⁴⁴ para determinar la recuperación estructural y funcional del nervio óptico en pacientes con cuadros agudos de neuritis óptica tratados con 100 mg de minociclina oral. Estudios similares con ratas a las que se les provocaron neuritis óptica autoinmune, pero donde se aplicó flupirtine,⁴⁵ una droga de uso oral aprobada para pacientes que padecen de dolor crónico, demostraron que esta droga aumentaba significativamente la supervivencia de las CGR. Aunque el flupirtine previamente fue utilizado para aumentar la supervivencia neuronal por la regulación del Bcl-2, este mecanismo no pareció jugar un papel importante en la protección de CGR *in vitro* o *in vivo*. Sin embargo, este estudio demostró que la activación de los canales de potasio se relacionaba con la neuroprotección. Cuando el flupirtine se combinó con IFN β se logró mejoría en las funciones visuales de los animales durante la fase aguda de la neuritis óptica. Los pocos efectos adversos que se describen en los pacientes que utilizan este medicamento por largo plazo para el dolor crónico y los resultados obtenidos en los mencionados estudios, indican que es una candidata interesante para la evaluación de su potencial neuroprotector en la EM, aunque aún faltan estudios de mayor evidencia para confirmarlo.

La eritropoyetina es una hormona que también ha mostrado acción neuroprotectora.⁴⁶ Datos funcionales e histopatológicos en modelos experimentales han revelado que su acción protectora sobre las CGR y los axones que forman el nervio óptico es más efectiva cuando se combina con altas dosis de metilprednisolona. Regiones de la proteína que no se encuentran dentro de los sitios de unión clásicos, la de tipo carbamylada o ciertas mutantes que no se unen a los receptores de eritropoyetina, son citoprotectoras *in vitro* y neuroprotectoras *in vivo*.⁴⁷ Algunos mecanismos involucrados en esta acción son: la inhibición de la apoptosis, la reducción de la toxicidad del glutamato, los efectos antioxidantes directos, la inhibición de la producción de óxido nítrico, la estimulación de la angiogénesis, la modulación de la neurogénesis, los efectos antiinflamatorios, la prevención de la pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, la mantención del potencial de membrana mitocondrial (activando la proteína cinasa B) y la inhibición de la formación de caspasa-3 y liberación de citocromo C.⁴⁸

Otra sustancia que el estudio de la EM ha mostrado ser efectiva en la protección de la CGR es el factor neurotrófico ciliar (CNTF), cuyos mecanismos de acción aún no están bien esclarecidos, aunque ha demostrado estar relacionado con una inclinación en las proteínas Bcl-2 hacia la anti-apoptosis, y aún están pendientes estudios que demuestren *in vivo* estas propiedades. En este complejo mecanismo de la muerte

celular programada se conoce el importante papel que desempeñan las especies reactivas de oxígeno liberadas en el proceso inflamatorio, cuya acción sobre la disrupción de la barrera hemato-encefálica y en la desmielinización ha sido bien reconocida, por lo que aquellos medicamentos que actúan contra el estrés oxidativo constituyen también una estrategia terapéutica importante en la neurodegeneración.

CONCLUSIONES

La NOID es una de las enfermedades más comunes del nervio óptico en pacientes jóvenes. Teniendo en cuenta la probabilidad de desmielinización causal y la probable aparición futura de una patología neurológica más invalidante, es de gran importancia considerar las nuevas terapéuticas que en los últimos años han aparecido, pues se pueden ofrecer variantes de tratamiento adicionales a pacientes con mayores probabilidades de desarrollo de esclerosis múltiple y retrasar la aparición de un segundo brote, para evitar las secuelas invalidantes que esta enfermedad suele originar, y así mejorar la calidad de vida de cada paciente. La terapia neuroprotectora, aún en investigación, podría reducir o prevenir el daño axonal secundario que se genera en las células ganglionares retinianas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza C, Hernández Y, Santiesteban R, González A. Neuritis Óptica. Actualidad en diagnóstico y tratamiento. En: Río M et al. Oftalmología. Criterios y tendencias actuales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2009. p. 521.
2. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol. 2008;65(6):727-32. Disponible en: <http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/abstract/65/6/727>
3. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. J Neurol. 2005;252(3):3-9. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/w82202580382k118>
4. Hickman SJ, Kapoor R, Jones SJ, Altmann DR, Plant GT, Miller DH. Corticosteroids do not prevent optic nerve atrophy following optic neuritis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003;74:1139-41. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/74/8/1139.long>
5. Diem R, Hobom M, Maier K, Weissert R, Storch MK, Meyer R, et al. Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. J Neurosci. 2003;23(18):6993-7000. Disponible en: <http://neuro.cjb.net/content/23/18/6993.full>
6. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11(4):425-32. Disponible en: <http://msj.sagepub.com/content/11/4/425>
7. Minagara A, Murray TJ. PROOF Study Investigators. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. Curr Med Res Opin. 2008;24(4):1049-55. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/030079908X280545>

8. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2007;29(9):2031-48. Disponible en: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2807%2900306-2>
9. O'Connor P; CHAMPS. The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. *Clin Ther.* 2003;25(11):2865-74. Disponible en: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2803%2980339-9>
10. Durelli L, Barbero P, Clerico M. INCOMIN Trial Study Group. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66(7):1056-60. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/66/7/1056>
11. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNβ-1a (Avonex), IFNβ-1b (Betaseron) and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001; 7(6):349-53. Disponible en: <http://msj.sagepub.com/content/7/6/349>
12. Zwiibel HL. Copolymer-1 Treatment Study Principal Investigators. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113(6):378-86. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2006.00627>
13. Johnson KP. Risks vs benefits of glatiramer acetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2010;6:153-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857614/?tool=pubmed>
14. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mcg or 500 mcg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomized, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):889-97. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422%2809%2970226-1>
15. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): A multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903-14. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422%2808%2970200-X/>
16. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNβ-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 2009;72(23):1976-83. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/72/23/1976>
17. Wipfler P, Oppermann K, Pilz G, Afazel S, Haschke-Becher E, Harrer A, et al. Adhesion molecules are promising candidates to establish surrogate markers for natalizumab treatment. *Mult Scler.* 2011;17(1):16-23. Disponible en: <http://msj.sagepub.com/content/17/1/16>

18. Brown BA. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:585-594. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724189>
19. 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(9):899-910. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa044397>
20. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911-23. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa044396>
21. Radue EW, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Rudick RA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010;292(1-2):28-35. Disponible en: <http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X%2810%2900088-2>
22. Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC. alpha4-Integrin antagonism with natalizumab: effects and adverse effects. *J Neurol.* 2008; 255 (Suppl. 6):58-65. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/g7jp470548417827/>
23. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2011;231(1-2):73-77.
24. Mancardi GL, Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, et al. Three years of experience: the Italian registry and safety data update. *Neurol Sci.* 2011;31(3):295-7. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/n83255v270xr3605/>
25. Kopadze T, Döbert M, Leussink VI, Dehmel T, Kieseier BC. Cladribine impedes in vitro migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16(3):409-12. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2008.02433.x/>
26. Murphy JA, Harris JA, Crannage AJ. Potential short-term use of oral cladribine in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:619-25. Disponible en: http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=5342
27. Hartung HP, Aktas O, Kieseier B, Giancarlo Comi GC. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257(2):163-70. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/kj464l5nh47426p4/>
28. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-26. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0902533>
29. Phase II cladribine add-on to interferon-beta (IFN-b) therapy in MS subjects with active disease (ONWARD). Consultado: 1 de abril de 2010. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00436826>

30. Oral cladribine in early multiple sclerosis (MS) (ORACLE MS). Consultado: 1 de abril de 2010. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00725985>
31. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology*. 2005;64(5):804-10. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/64/5/804>
32. Cotte S, von Ahnen N, Kruse N, Huber B, Winkelmann A, Zettl UK, et al. ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(9):2517-30. Disponible en: <http://brain.oxfordjournals.org/content/132/9/2517.long>
33. Paul F, Dörr J, Würfel J, Vogel HP, Zipp F. Early mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):198-200. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2077678/>
34. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, et al. Study of Mitoxantrone for the Treatment of Recurrent Neuromyelitis Optica (Devic Disease). *Arch Neurol*. 2006;63:957-63. Disponible en: <http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/full/63/7/957>
35. Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):299-308. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422%2810%2970007-7/>
36. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010;257(4):580-3. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/18708885525273v4/>
37. Aldinucci A, Biagioli T, Manuelli C, Repice AM, Massacesi L, Ballerini C. Modulating dendritic cells (DC) from immunogenic to tolerogenic responses: a novel mechanism of AZA/6-MP. *J Neuroimmunol*. 2010;218(1-2):28-35. Disponible en: <http://www.jni-journal.com/article/S0165-5728%2809%2900435-4/>
38. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4. Disponible en: <http://www.dovepress.com/new-approaches-in-the-management-of-multiple-sclerosis-a5735>
39. Pueyo V, Martin J, Fernández J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(5):609-14. Disponible en: <http://msj.sagepub.com/content/14/5/609>
40. Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65(7):924-8. Disponible en: <http://www.med.upenn.edu/cpob/documents/RetinalImagingbyLaserPolarimetry.pdf>
41. Maier K, Kuhnert AV, Taheri N, Sättler MB, Storch MK, Williams SK, et al. Effects of glatiramer acetate and interferon-beta on neurodegeneration in a model of multiple

sclerosis: a comparative study. *Am J Pathol.* 2006;169(4):1353-64 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1780185/?tool=pubmed>

42. Maier K, Merkler D, Gerber J, Taheri N, Kuhnert AV, Williams SK, et al. Multiple neuroprotective mechanisms of minocycline in autoimmune CNS inflammation. *Neurobiol Dis.* 2007;25(3):514-25.

43. Howell OW, Rundle JL, Garg A, Komada M, Brophy PJ, Reynolds R. Activated microglia mediate axoglial disruption that contributes to axonal injury in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(10):1017-33. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181f3a5b1>

44. Metz LM, Li D, Traboulee A, Myles ML, Duquette P, Godin J, et al. Glatiramer acetate in combination with minocycline in patients with relapsing—remitting multiple sclerosis: results of a Canadian, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Mult Scler.* 2009;15(10):1183-94. Disponible en: <http://msj.sagepub.com/content/15/10/1183>

45. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(9):1495-500. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656560902988528>

46. Diem R, Sattler MIB, Merkler D, Demmer I, Maier K, Stadelmann C, et al. Combined therapy with methylprednisolone and erythropoietin in a model of multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(2):375-85. Disponible en: <http://brain.oxfordjournals.org/content/128/2/375.long>

47. Valdivia A, Martínez G. Fundamentos del uso clínico de la eritropoyetina como neuroprotector. *Rev Cubana Farm.* 2008;42(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol42_2_08/far09208.htm

48. Talbott JF, Cao Q, Bertram J, Nkansah M, Benton RL, Lavik E, et al. CNTF promotes the survival and differentiation of adult spinal cord-derived oligodendrocyte precursor cells *in vitro* but fails to promote remyelination *in vivo*. *Exp Neurol.* 2007;204(1):485-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430994/?tool=pubmed>

Recibido: 10 de noviembre de 2010.

Aprobado: 20 de diciembre de 2010.

Dra. *Yaimara Hernández Silva*. Servicio de Neurooftalmología. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. E-mail: yaimarabs@horpf.sld.cu