

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: Por fin, primeros ensayos clínicos controlados, Fase III, con terapias orales para la esclerosis múltiple

El desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad en la esclerosis múltiple ha evolucionado con rapidez en los últimos años. En la actualidad se cuenta con cinco fármacos para la forma brote - remisión: interferón-β1b, interferón- β1a, acetato de glatiramer, natalizumab y mitoxantrona. Sin embargo, estos fármacos son sólo parcialmente eficaces, no están exentos de efectos adversos y su uso requiere la aplicación parenteral. Por fortuna, novedosos agentes terapéuticos están siendo probados en diferentes ensayos clínicos controlados, incluyendo los primeros estudios, fase III, con dos terapias orales: fingolimod y cladribina.

Estos dos novedosos agentes orales fueron evaluados en tres ensayos clínicos aleatorizados publicados en el *New England Journal of Medicine*. El fingolimod, que es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, lo que impide la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos, se evaluó en los estudios TRANSFORMS ("Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis") y FREEDOMS ("FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis"). Por otra parte, la cladribina, que es un agente quimioterapéutico que reduce los linfocitos del sistema inmune, se evaluó en el estudio CLARITY (*Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally*).

En el estudio FREEDOMS el fingolimod se comparó con placebo y se obtuvo una reducción anual de brotes del 54%, mientras que en el

estudio TRANSFORMS se comparó con interferón- β1a y la tasa de reducción de brotes también fue mayor con (del 52% comparado con interferón). En el estudio CLARITY, la cladribina logró reducir la tasa de recurrencias en 58% comparado con placebo. En los tres estudios también se evaluó la aparición de nuevas lesiones por IRM y las terapias orales fueron superiores, ya que hubo menos lesiones en las resonancias de seguimiento.

A pesar de la eficacia de estos agentes orales, los autores reconocen que se requieren estudios adicionales para determinar con precisión el perfil de seguridad al observarse diversos efectos adversos relacionados con la inmunomodulación: reactivación de herpes zoster, de tuberculosis y desarrollo de malignidad, sobre todo, de piel. Además, el fingolimod se asoció a edema macular y trastornos de la conducción cardíaca, bradicardia y bloqueo AV (observados sólo con la primera dosis).

Debido a su excelente eficacia y tolerabilidad es probable que uno o ambos fármacos estén disponibles en un futuro próximo como parte de las estrategias terapéuticas de la esclerosis múltiple. Los neurólogos tendrán que llevar a cabo una vigilancia estrecha para detectar tempranamente los efectos indeseables de estos fármacos.

REFERENCIAS

1. Kappos L, Radue EW, Burtin P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 20.
2. Cohen JA, Barkhof F, Kappos L, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010.
3. Giovannoni G, Comi G, Greenberg SJ, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010.



MIGRAÑA: Riesgo de lesiones subcorticales y de infartos de la circulación posterior en pacientes con migraña (Estudio CAMERA)

El estudio CAMERA (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis) re-

presenta la contribución más importante en el estudio de las lesiones cerebrales observadas en pacientes migrañosos. El estudio CAMERA es una investigación de neuroimagen, que incluyó a 295 migrañosos y 140 sujetos controles seleccionados en forma aleatoria a partir de una muestra poblacional de 6,039 personas, a quienes se entrevistó, realizó evaluación neurológica y estudio de IRM cerebral. El

estudio se diseñó con los siguientes objetivos:

1. Establecer si los sujetos con migraña tienen mayor riesgo de lesiones de sustancia blanca y de infartos cerebrales.
2. Determinar si el riesgo varía entre los subtipos de migraña y la frecuencia de ataques migrañosos.
3. Definir si ciertas áreas del cerebro son particularmente vulnerables.
4. Establecer si los factores de riesgo vascular tradicionales modifican el riesgo de presentar las lesiones cerebrales.

En la revista *Cephalalgia* que se publica en febrero de 2010 los autores principales del estudio CAMERA, dirigidos por MC Kruit, de la Universidad de Leiden en Holanda, presentan una recapitulación de los principales hallazgos del estudio y que se describen a continuación:

- Los pacientes con migraña, en particular aquellos con aura, tienen mayor prevalencia de infartos subclínicos en la circulación posterior [OR 13.7; IC95% 1.7-112].
- Las mujeres con migraña tuvieron mayor riesgo de presentar lesiones profundas en la sustancia blanca [OR 2.1; IC95% 1.0-4.1].
- Los pacientes con migraña tuvieron mayor prevalencia de lesiones hiperintensas de

tallos cerebrales [4.4% vs. 0.7% en controles, $p = 0.04$].

- Existe evidencia que los pacientes con migraña tienen incremento en las concentraciones de hierro en putamen, globo pálido y núcleo rojo [$p < 0.05$].
- Las alteraciones anteriores se observan con mayor frecuencia en pacientes con mayor frecuencia de ataques de migraña y mayor duración de la enfermedad, lo cual es consistente para una relación causal entre la migraña y el desarrollo de las lesiones cerebrales.
- También se encontró mayor frecuencia de síncope y ortostatismo que sugieren afectación del sistema nervioso autónomo en pacientes con migraña, y que podrían tener relación con las lesiones en sustancia blanca.

El estudio CAMERA revela que la migraña se asocia de manera significativa a mayor riesgo de lesiones cerebrales y se requieren estudios a largo plazo para determinar si estas lesiones son progresivas y su repercusión clínica a largo plazo.

REFERENCIA

1. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt JM, and Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30(2): 129-36.



NEUROGENÉTICA: El espectro de las mutaciones en la programulina en la degeneración lobar frontotemporal (DLFT)

En los últimos años los avances en la biología y genética molecular han expandido de manera notable nuestros conocimientos sobre las proteínas disfuncionales que se asocian a los trastornos neurodegenerativos que se manifiestan por demencia, parkinsonismo y/o esclerosis lateral amiotrófica, y que se engloban bajo el término de demencia o degeneración lobar frontotemporal (DLFT); anteriormente se le conocía como enfermedad de Pick.

La DLFT se puede enfocar desde diferentes perspectivas: clínica, patológica y genética. Desde el punto de vista clínico, se clasifican en las variantes que se manifiestan por trastornos conductuales y las que se asocian a enfermedad de neurona motora. Desde la perspectiva neuropatológico, la DLFT se divide en las que se asocian a depósitos tau (llamadas *tauopatías*), las DLFT tau-negativa, con inclusiones ubiquitina-positiva y degeneración corticobasal. Desde el enfoque genético, se estima que entre 25% y 50% de los casos tienen historia familiar de demencia heredada en forma autosómica dominante y con alta penetrancia. En la última década se han descu-

biero dos genes completamente diferentes que explican cada uno el 5-10% de los casos familiares. El primero en ser identificado fue la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) codificada en el cromosoma 17q. Este hallazgo permitió claramente hacer el enlace entre la variante patológica asociada al depósito de la proteína tau (*tauopatías*). El escrutinio de las mutaciones en el gen que codifica a la proteína tau está actualmente disponible y permite proporcionar información diagnóstica y consejo genético.

Por otra parte, uno de los descubrimientos más relevantes de la DLFT es la identificación de mutaciones en el gen que codifica a la proteína programulina (PGN). Esta proteína también es codificada en el cromosoma 17q y se asocia a las variantes patológicas tau-negativas, con inclusiones ubiquitina-positiva. El espectro de las mutaciones del gen que codifica la PGN se describen recientemente en un estudio colaborativo muticéntrico dirigido por *Chang-En Yu* de la Universidad de Washington en Seattle, EUA, que incluye el escrutinio de estas mutaciones en 545 casos con trastornos neurodegenerativos relacionados con DLFT y

se acompañan de un comentario editorial que describe los progresos en el campo de la PGN, escrito por *Bradley F. Boeve* del Departamento de Neurología de la Clínica Mayo de Rechester, EUA. Esencialmente la PGN y sus péptidos derivados se relacionan con diversas funciones de desarrollo y neurotrópicas, dando lugar las mutaciones en la PGN a un mecanismo de haplo-insuficiencia de la proteína, al promoverse la suspensión prematura de la producción del codón resultando en una RNAm truncado que desaparece por un proceso conocido como "decadencia sin sentido"; lo anterior da lugar a un descenso de 50% (por ser trastorno heterocigoto) en la producción de la proteína PGN. El mecanismo por el cual esta haplo-insuficiencia conduce a la neurodegeneración se encuentra en investigación.

REFERENCIAS

1. Boeve BF. Progress on Programulin Arch Neurol 2010; 67(2): 145-8.
2. Yu C-E, Bird TD, Bekris LM, et al. The spectrum of mutations in programulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. Arch Neurol 2010; 67(2): 161-70.

