



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ISSSTE

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

NOMBRE DE LA TESIS:

**ANALISIS DEL GROSOR MACULAR MEDIANTE TOMOGRAFIA DE
COHERENCIA OPTICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE
TRATADOS CON FINGOLIMOD EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

PRESENTA LA ALUMNA:
ANA LUISA SOLORIO LÓPEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ESTEBAN ZAVALA HERRERA

JEFE DE SERVICIO OFTALMOLOGIA:
DR. LUIS PORFIRIO OROZCO GOMEZ

CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Luis Porfirio Orozco Gómez
Jefe de Servicio de Oftalmología

Dr. Fernando Esteban Zavaleta Herrera
Médico adscrito al servicio de Neurooftalmología (Oftalmología)

Dra. Ana Luisa Solorio López
Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad de Oftalmología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. RESUMEN.....	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. OBJETIVO.GENERAL.....	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
6. RESULTADOS.....	15
7. DISCUSIÓN.....	16
8. CONCLUSIONES.....	17
9. BIBLIOGRAFÍA.....	18

INTRODUCCION

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica del Sistema Nervioso Central que afecta predominantemente a pacientes jóvenes. Es la primera causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en una relación 3:1. (1)

Constituye una enfermedad que afecta aproximadamente a 2 millones de personas en el mundo (2). La prevalencia en Latinoamérica es de 2-13 casos /100 000 (6). En la década de los setenta se creía que en México la enfermedad era rara con una prevalencia de 1.6/100 000 con un incremento gradual hasta la prevalencia actual de 12-15 casos por cada 100.000 habitantes (3).

La EM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres como es el caso de la mayoría de enfermedades autoinmunes, así mismo, las mujeres tienen un curso clínico diferente principalmente remitente-recurrente y los hombres tienden a presentar formas progresivas y con peor pronóstico. Ningún otro factor es tan fuertemente asociado al riesgo de EM que la latitud, esta es más frecuente al norte y sur del Ecuador; así mismo se relaciona con la poca o nula exposición a la luz solar (fotobiología) y las bajas concentraciones de vitamina D (18).

Los objetivos del tratamiento de la Esclerosis Múltiple están enfocados en prevenir la discapacidad, reducir la gravedad y duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad (5). El tratamiento ideal es el que proporciona todas estas ventajas con el mínimo de efectos secundarios (6).

El tratamiento se divide en 3 grupos: el de las exacerbaciones o brotes, la terapia modificadora de la enfermedad y el tratamiento de los síntomas. El tratamiento de los brotes se basa en corticoesteroides, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y plasmaféresis. Un esquema útil con corticoesteroides es de metilprednisolona 1-2 g vía intravenosa por 3-7 días y después se continúa con dosis orales de prednisona por 13

días, 200 mg los primeros 4 días, 100 mg los siguientes 4 días y después ir disminuyendo 20 mg diariamente hasta retirar el fármaco. (7)

El tratamiento modificador de la enfermedad se basa en fármacos como azatioprina, ciclofosfamida, interferones, acetato de glatiramer, natalizumab y mitoxantrona. Para el tratamiento de sostén debe de tomarse en cuenta el curso clínico de la enfermedad, por ejemplo, en la forma remitente recurrente se usan los interferones, el acetato de glatiramer y fingolimod, este último recientemente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration), el cual ha mostrado mejores resultados en comparación con interferones; para las formas progresivas que no responden al tratamiento se usan pulsos de esteroides, ciclofosfamida, mitoxantrona y natalizumab.(19)

El fingolimod es el primer medicamento vía oral aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el manejo de la esclerosis múltiple de tipo Remitente-Recurrente.

Fingolimod es una nueva clase de terapia para tratar la esclerosis múltiple. Se une a un receptor de esfingosina-1-fosfatasa, o receptor S1P en las células inmunes, incluyendo las células de T y B, que se han encontrado involucradas en causar daño al sistema nervioso en la Esclerosis Múltiple (10). El fármaco parece inducir a que algunas células inmunes permanezcan adentro de los nódulos linfáticos, inhibiendo su migración al cerebro y la médula espinal (11). Aún se desconoce el mecanismo por el cual el tratamiento con Fingolimod a nivel oftalmológico aumenta el grosor macular produciendo Edema Macular (15).

La sobrevida de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76.2% a los 25 años. (3)

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta a una gran parte de la población mundial con diferencias étnicas que ha venido aumentando su incidencia, sus efectos son devastadores en quien la padece y los costos de su tratamiento suelen ser elevados y no aseguran la curación sino la disminución del riesgo de nuevos brotes (1)

El fingolimod, también denominado FTY720, se dio a conocer en 1994, a partir de un extenso programa de derivación química desde la miriocina que fue un potente inmunosupresor aislado del hongo *Isaria Sinclairii* (12). Su mecanismo de acción generó interés en una línea de investigación en Esclerosis Múltiple, donde los estudios permitieron su aprobación y lo convirtieron en el primer fármaco oral disponible para esta patología (13).

El fingolimod se desarrolló entre 1995 y 1996, por una derivación química de un metabolito fúngico, la miriocina. Es un análogo estructural de la esfingosina, un metabolito de la esfingomielina. Ambas sustancias, el fingolimod y la esfingosina son sustrato de una enzima intracelular la esfingocinasa 2-20, la cual fosforila ambas sustancias convirtiéndolas en sus metabolitos activos fosforilados, esfingosina fosfato y fingolimod fosfato.(18)

El fingolimod se administra en dosis de 0,5mg en una única toma diaria. Presenta una muy alta biodisponibilidad oral que no es interferida por la ingesta de alimentos. Su vida media ronda los 7 días y tarda en eliminarse del cuerpo, una vez suspendida, 45 días aproximadamente. No genera anticuerpos neutralizantes.

En estudios iniciales se planteó la posibilidad de que el fingolimod pudiera interferir con el tráfico de células T más que en su activación. (19)

A través de bioensayos de unión al receptor y de función se han descrito 5 subtipos de receptor de 7 segmentos de transmembrana de esfingosina 1 fosfato (S1P1-S1P5), de los cuales el fingolimod fosfato es agonista de los subtipos S1P1, S1P3, S1P4, S1P5, siendo su afinidad por el subtipo 2 muy baja. Cuando el fingolimod se une a los receptores de S1P se produce la internalización y destrucción del receptor, quedando la célula sin receptores disponibles para la acción de la sustancia endógena, esfingosina. Los receptores de esfingosina 1 fosfato están ampliamente distribuidos en diferentes tipos celulares. (20)

Normalmente menos del 2% de los linfocitos recirculan entre la sangre periférica y los ganglios linfáticos, siendo el egreso desde los ganglios linfáticos un proceso S1P dependiente. Cuando el fingolimod actúa sobre los linfocitos T naive (T_n) o linfocitos T centrales de memoria

(TCM), estos son retenidos reversiblemente dentro de los ganglios linfáticos, con la consecuencia de tener menos linfocitos autorreactivos circulantes y por lo tanto menos de esos linfocitos podrán pasar al SNC generando el daño inflamatorio. En este caso, los Tn y TCM pierden la señalización de salida de los ganglios linfáticos (señal S1P, mediada por el receptor S1P) y mantienen una señalización de «homing» o retención dentro del ganglio linfático que es la señal CCR7. Los linfocitos T efectores de memoria (TEM), que tiene funciones efectoras inmediatas y que no recirculan entre sangre y ganglios linfáticos, sino que se alojan en tejidos realizando inmunovigilancia, no son afectados por el fingolimod

Esta preservación selectiva de la función inmune efectora es la explicación de la no mayor incidencia de infecciones en los estudios pivotaes fase III. Frente a la suspensión del fingolimod, los linfocitos vuelven a la circulación general en un lapso promedio de 1 a 2 meses, siendo totalmente funcionales. El fingolimod, por lo tanto produce una linfopenia por distribución reversible de los linfocitos dentro de los ganglios linfáticos; si dicha linfopenia es menor o igual a 200 linfocitos/mm³ se aconseja la suspensión del tratamiento para la recuperación a valores basales. (20)

El fingolimod fue aprobado para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple de tipo Remitente-Recurrente por la Administración Estadounidense de drogas y alimentos (FDA) en septiembre de 2010 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en abril de 2011 (14).

Entre los efectos adversos a nivel oftalmológico encontrados en fases II y III de investigación, se encontro edema macular en un 0.4% de los pacientes dentro de los primeros 4 meses de tratamiento, de la cual la fisiopatología aún no está bien establecida. (15).

Uno de los efectos adversos de la administración de Fingolimod en paciente con esclerosis múltiple a nivel oftalmológico es el edema macular caracterizado por aumento del grosor retiniano a nivel macular, el cual ha sido descrito con una incidencia de 0.4% en pacientes que reciben una dosis de 0.5mg al día de fingolimod, y 1% en pacientes que reciben 1.25mg al día, presentándose con mayor frecuencia durante los primeros 4 meses tras la administración del

fármaco, por lo que todo paciente debe contar con una valoración oftalmológica previa al inicio del tratamiento así como seguimiento 4 meses después de iniciado el mismo para su vigilancia.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica del Sistema Nervioso Central que afecta predominantemente a pacientes jóvenes. El fingolimod es el primer medicamento vía oral aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el manejo de la esclerosis múltiple de tipo Remitente-Recurrente. Uno de los efectos adversos de la administración de Fingolimod en paciente con esclerosis múltiple a nivel oftalmológico es el edema macular caracterizado por aumento del grosor retiniano a nivel macular

Objetivo: Analizar el grosor macular mediante Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes con Esclerosis Múltiple que se encuentran en tratamiento con Fingolimod en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Material y Métodos: El presente es un estudio descriptivo, observacional, y transversal. Se realizó el análisis mediante estadística descriptiva mediante el programa SPSS versión 19.0. Se realizará el registro de las variables de interés en hoja de cálculo de Excel. La información se presentó en cuadros.

Resultados: Se revisaron los registros del servicio de oftalmología de enero del 2015 a Junio 2016 encontrando un total de 36 pacientes con esclerosis múltiple candidatos a tratamiento con Fingolimod. Se lograron recabar todos los expedientes completos, excluyendo 7 pacientes por no haber iniciado tratamiento con fingolimod y 3 pacientes por no contar con exploración oftalmológica previa a inicio de tratamiento. De los 26 pacientes en tratamiento con Fingolimod, ninguno present edema macular. El rango de edad fue de 21 a 56 años, con una media de edad de 38.9, la mediana de 40 y la moda de 44 años. Por género fueron un total de 12 hombres y 14 mujeres. Se tuvo un promedio de grosor macular mediante Tomografía de Coherencia óptica de 217 micras, sin un aumento significativo del mismo tras el tratamiento con Fingolimod.

Conclusiones: El grosor macular medido mediante Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes en tratamiento con Fingolimod, no muestra un aumento significativo a causa del fármaco.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of the central nervous system that predominantly affects young patients. Fingolimod is the first oral medication approved by the FDA (Food and Drug Administration) for handling multiple sclerosis relapsing-remitting type. One of the ophthalmologic adverse effects of the administration of Fingolimod in multiple sclerosis patient is macular edema, that is characterized by increase in retinal thickness in the macula.

Objective: To analyze the macular thickness using optical coherence tomography in patients with MS who are treated with Fingolimod at the “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”.

Material and Methods: This is a descriptive, observational, cross-sectional study. analysis was performed using descriptive statistics using SPSS version 19.0 program. recording the variables of interest is held in Excel spreadsheet

The information is presented in tables.

Results: Ophthalmologic records from January 2015 to June 2016 found a total of 36 patients with multiple sclerosis treated with Fingolimod candidates were reviewed. They managed to collect all complete applications, excluding 7 patients for failing to initiate treatment with fingolimod and 3 patients by not having ophthalmological examination prior to initiation of treatment. Of the 26 patients treated with Fingolimod, none present macular edema. The age range was 21 to 56 years, with an average age of 38.9, median 40 and mode 44 years. Gender were a total of 12 men and 14 women, an average of macular thickness using optical coherence tomography was of 217 microns without a significant increase thereof after treatment with fingolimod.

Conclusions: macular thickness measured by Optical coherence tomography in patients treated with Fingolimod, does not show a significant increase because of the drug.

JUSTIFICACION

En la población mexicana no se conoce el aumento de grosor macular que puede producir el tratamiento con Fingolimod, por lo que el análisis del grosor macular mediante OCT en pacientes que son enviados al servicio de Oftalmología que se encuentran con este tratamiento dentro del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, brindará esta información.

Es relevante conocer el resultado de la administración de este medicamento en pacientes de este Centro Médico Nacional.

OBJETIVO GENERAL

Analizar el grosor macular mediante Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes con Esclerosis Múltiple que se encuentran en tratamiento con Fingolimod en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Objetivos específicos:

- Describir el grosor macular por OCT previo al inicio de tratamiento con Fingolimod
- Describir el grosor macular por OCT a los 4 meses de iniciado el tratamiento con Fingolimod
- Identificar el tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento con Fingolimod, con el máximo aumento del grosor macular presentado por el paciente.
- Determinar en que porcentaje se produce edema macular en pacientes que se encuentran en tratamiento con Fingolimod

MATERIAL Y METODOS

Tipo y Diseño de estudio.

Transversal, descriptivo, observacional

Universo o población.

Pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con Fingolimod del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del I. S. S. S. T. E. con los criterios de inclusión establecidos en su rubro.

Muestra.

Muestreo no probabilístico por conveniencia, Se incluyeron a todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión del servicio de oftalmología

Definición del grupo control:

No aplica.

Criterios de inclusión:

Se seleccionarán expedientes con las siguientes características:

- Pacientes hombres o mujeres mayores de edad
- Diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
- Pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod de acuerdo a criterios establecidos por servicio de Neurología
- Pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod por al menos 4 meses
- Pacientes que acudieron a evaluaciones oftalmológicas periódicas

Criterios de exclusión:

Se excluirán expedientes de pacientes con las siguientes características:

- Pacientes que hayan iniciado tratamiento con Fingolimod previo a valoración oftalmológica inicial
- Pacientes con diagnóstico de Edema Macular de otra etiología previo al inicio de tratamiento con Fingolimod

12.8 Descripción operacional de las variables.				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento dada hasta el momento del estudio	Años	Cuantitativa Discreta
Género	Características genotípicas que definen el sexo	Características fenotípicas en los pacientes para definir su sexo	Masculino o Femenino	Cualitativa Dicotómica
Agudeza visual (AV)	Capacidad del sistema visual para definir o detectar objetos	Establecida por medio de la cartilla de Snellen convertida a logMAR	logMAR	Cuantitativa Discreta
Capacidad visual (CV)	Agudeza visual máxima corregida	Agudeza visual obtenida con máxima corrección refractiva o estenopeico	logMAR	Cuantitativa Discreta
Grosor macular	Expresión numérica del espesor de una región de la retina en específico que es la mácula.	Obtenida por medidas de Tomografía de Coherencia Óptica (Stratus, Zeiss)	Micras	Cuantitativa Discreta
Edema macular	Fenómeno común en diferentes etiologías donde hay acúmulo de líquido entre las células retinianas de la mácula	Grosor macular obtenido por Tomografía de Coherencia Óptica (Stratus, Zeiss) mayor a 250 micras	Presente o Ausente	Cualitativa Dicotómica
Tiempo de tratamiento	Tiempo total transcurrido en el consumo de un fármaco.	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con Fingolimod hasta la fecha de revisión oftalmológica	Días, meses	Cuantitativa Discreta

RESULTADOS

Se revisaron los registros del servicio de oftalmología de enero del 2015 a Junio 2016 encontrando:

- Total de 36 pacientes con esclerosis múltiple candidatos a tratamiento con Fingolimod.
- Se lograron recabar todos los expedientes completos
- Se excluyeron 7 pacientes por no haber iniciado tratamiento con fingolimod y 3 pacientes por no contar con exploración oftalmológica previa a inicio de tratamiento.
- De los 26 pacientes en tratamiento con Fingolimod, ninguno present edema macular.
- El rango de edad fue de 21 a 56 años, con una media de edad de 38.9, la mediana de 40 y la moda de 44 años.
- Por género fueron un total de 12 hombres y 14 mujeres.
- Se tuvo un promedio de grosor macular mediante Tomografía de Coherencia óptica de 217 micras, sin un aumento significativo del mismo tras el tratamiento con Fingolimod.

CONCLUSIONES

El grosor macular medido mediante Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes en tratamiento con Fingolimod, no muestra un aumento significativo a causa del fármaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Edema macular quístico por fingolimod en esclerosis múltiple
V.M. Asensio-Sánchez*, L. Trujillo-Guzmán y R. Ramoa-Osorio
Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España
ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2014; 89 (3):104–106
2. Severe early bilateral macular edema following fingolimod therapy
Oscar Jim Michael Coppesa, Ismael Gutierrezb, Anthony T. Rederc,
Susan Ksiazekc, Jacqueline Bernardc
Multiple Sclerosis and Related Disorders (2013) 2, 256–258
3. *Mult Scler* Sophie Thoo, Sudha Cugati, Andrew Lee and Celia Chen
continued fingolimod use Successful treatment of fingolimod-
associated macular edema with intravitreal triamcinolone with
Published by: <http://www.sagepublications.com> On behalf of:
European Committee for Treatment and Research in Multiple
Sclerosis Americas Committee for Treatment and Research in
Multiple Sclerosis Pan-Asian Committee for Treatment and
Research in Multiple Sclerosis Latin American Committee on
Treatment and Research of Multiple Sclerosis. 2 April 2014
4. Ueda N¹, Saida K². Retinal hemorrhages
following fingolimod treatment for multiple sclerosis; a case
report . BMC Ophthalmol. 2015 Oct 19;15:135. doi:
10.1186/s12886-015-0125-9
5. Schröder K¹, Finis D², Harmel J³, Ringelstein M⁴, Hartung
HP⁵, Geerling G⁶, Aktas O⁷, Guthoff R. Acetazolamida therapy in a
case of fingolimod-associated macular edema: early benefits and
long-term limitations. *Mult Scler Relat Disord*. 2015
Sep;4(5):406-8. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.015. Epub 2015 Jul
2
6. Li V, Kane J, Chan HH, Hall AJ, Butzkueven H. continuing
fingolimod after development of macular edema: a case report.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2014 May 15;1(2):e13.
7. Ward MD, Jones DE, Goldman MD. Overview and safety
of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple
sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):989-98.

8. Thoo S, Cugati S, Lee A, Chen C. Successful treatment of fingolimod-associated macular edema with intravitreal triamcinolone with continued fingolimod use. *Mult Scler*. 2015 Feb;21(2):249-51.
9. Francis CE. Visual issues in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Nov;24(4):687-702. doi: 10.1016/j.pmr.2013.06.002. Epub 2013 Jul 25. Review.
10. Asensio-Sánchez VM, Trujillo-Guzmán L, Ramoa-Osorio R. [Cystoid macular oedema after fingolimod treatment in multiple sclerosis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014 Mar;89(3):104-6.
11. Singer BA. Initiating oral fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 Jul;6(4):269-75. doi: 10.1177/1756285613491520.
12. Bhatti MT, Freedman SM, Mahmoud TH. Fingolimod therapy and macular hemorrhage. *J Neuroophthalmol*. 2013 Dec;33(4):370-2.
13. Coppes OJ, Gutierrez I, Reder AT, Ksiazek S, Bernard J. Severe early bilateral macular edema following fingolimod therapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Jul;2(3):256-8.
14. Willis MA, Cohen JA. Fingolimod therapy for multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013 Feb;33(1):37-44. F
15. Minuk A, Belliveau MJ, Almeida DR, Dorrepaal SJ, Gale JS. Fingolimod-associated macular edema: resolution by sub-tenon injection of triamcinolone with continued fingolimod use. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jun;131(6):802-4.
16. Chui J, Herkes GK, Chang A. Management of fingolimod-associated macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2013 May;131(5):694-6.
17. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, Tang D, Zhang X. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1432-9. doi: 10.1016/j.optha.2012.12.040. Epub 2013 Mar 24
18. C. Warnke, O. Stüve, H.P. Hartung, A. Fogdell-Hahn, B.C. Kieseier; Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis, *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7 (2011), pp. 519-527
19. J.A. Cohen, F. Barkhof, G. Comi, H.P. Hartung, B.O. Khatri, X. Montalban; Oral fingolimod or intramuscular interferon for

- relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 362 (2010), pp. 402-415
20. M. Niino, H. Sasaki; Update on the treatment options for multiple sclerosis, *Expert Rev Clin Immunol*, 6 (2010), pp. 77-88
 21. A. Compston, A. Coles; Multiple sclerosis, *Lancet*, 359 (2002), pp. 1221-1231
 22. G. Rosati; The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update, *Neurol Sci*, 22 (2001), pp. 117-139