



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"**

TÍTULO

**"Niveles de aminoácidos excitatorios medidos en líquido
cefalorraquídeo de pacientes con síndrome clínico aislado
por neuritis óptica como marcador de progresión a
esclerosis múltiple clínicamente definida."**

**TESIS QUE PRESENTA:
DRA. MÓNICA EDITH SALMERÓN MERCADO
PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA**

TUTOR DE TESIS: DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TESIS DE POSGRADO

“Niveles de aminoácidos excitatorios medidos en líquido cefalorraquídeo de pacientes con síndrome clínico aislado por neuritis óptica como marcador de progresión a esclerosis múltiple clínicamente definida”

PRESENTA

Dra. Mónica Edith Salmerón Mercado
Especialidad: Neurología Clínica

TUTOR DE TESIS

Dr. José Flores Rivera
Jefe del Departamento de Cursos de Pregrado y Posgrado

ASESORES DE TESIS

Dra. Teresa Corona Vázquez
Directora General del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Enrique Escanio
Médico Adscrito al Departamento de Neurooftalmología del INNN

MEXICO, D.F.

2012

Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Fernando Zermeño Pöhls
Subdirector del Departamento de Neurología
del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. José de Jesús Flores Rivera
Tutor de tesis, Jefe del Departamento de Cursos de Pregrado y Posgrado
del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dra. Mónica Edith Salmerón Mercado
Autor de tesis

DEDICATORIA

A Dios por permitirme vivir la experiencia de ser médico cada día

A mis padres por el apoyo brindado a cada momento y a pesar de cualquier adversidad

A mis hermanos, que además de eso, son mis amigos, cómplices y consejeros

Y a mis sobrinos, que son pequeños motores, pero con un gran impulso en mi vida

CONTENIDO

página

ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA	13
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	27
RECOMENDACIONES	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	33
GLOSARIO.....	35

ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)

La EM es la enfermedad neurológica más discapacitante en adultos jóvenes ⁽¹⁾. La gran mayoría de los pacientes con EM se presentan inicialmente como un SCA y hasta el 80% de estos pacientes progresan a EMCD ⁽²⁾.

Un SCA es condicionado por una lesión desmielinizante inflamatoria en el nervio óptico, tallo cerebral o médula espinal ⁽³⁾, y se espera que alrededor de 30% de estos pacientes evolucionen a EMCD en el transcurso de los siguientes 12 meses ^(3, 4, 5). Sin embargo, el curso clínico resulta impredecible y requiere seguimiento a largo plazo con evaluaciones clínicas y de resonancia magnética ^(2, 3) con la finalidad de cumplir con los criterios diagnósticos de McDonald definidos en el 2005, que requieren tanto de la dispersión en tiempo como en espacio ⁽⁷⁾.

En pacientes que presentan un primer evento desmielinizante, el pronóstico individual y predicción de EMCD, debe ser evaluada para su asesoría y manejo oportuno ⁽⁸⁾. El ofrecer tratamientos modificadores de enfermedad de forma temprana a los pacientes con alto riesgo de una rápida progresión a EMCD han demostrado su beneficio en cuanto a la progresión y grado de discapacidad ^(9, 10).

La NO es la causa más común de neuropatía óptica, presentándose típicamente con la triada de dolor subagudo, pérdida visual unilateral y alteración de la visión de colores. Otras causas menos frecuentes de neuropatías ópticas son las enfermedades del tejido conectivo, enfermedades infecciosas, tumores o neuropatías isquémicas, que difieren dramáticamente tanto en la presentación y evolución clínica como en el manejo ⁽¹²⁾. Los síntomas empeoran en el curso de algunos días a 2 semanas pero se recuperan espontáneamente en >90% de los casos después de 2-3 semanas con o sin el uso de

esteroides ^(13, 14). La NO es causada por una inflamación desmielinizante y puede ocurrir como un síndrome aislado o en asociación con EM y aproximadamente 50% de los pacientes con NO aislada desarrollan EM definida dentro de los siguientes 15 años ^(12, 15, 16). En otros estudios se encontró que la NO fue la manifestación inicial en 19% de pacientes con diagnóstico de EM ⁽¹¹⁾.

Una presentación clínica atípica de NO siempre es razón suficiente para buscar cuidadosamente otros diagnósticos diferenciales (Anexo 1) y establecer un régimen de tratamiento correcto ^(15, 16). En las presentaciones atípicas de NO las pruebas de laboratorio adicionales y de LCR pueden ayudar a revelar causas infecciosas o neuropatías ópticas por enfermedades del tejido conectivo, inflamación granulomatosa o vasculitis ⁽¹⁸⁾. La NO autoinmune con desmielinización puede ocurrir como un evento único o recurrente. En pacientes con CRION, los pacientes presentan dolor severo y con frecuencia hay una pérdida de la agudeza visual bilateral secuencial que mejora con el uso de corticoesteroides pero recaen al suspenderlos, por lo que requieren inmunosupresión a largo plazo ⁽¹⁷⁾.

La búsqueda de marcadores bioquímicos en el LCR y en suero de pacientes con un primer brote de enfermedad desmielinizante, como factores predictores para el desarrollo de EMCD, han sido ampliamente estudiados. De estos marcadores las BOC IgG han sido las de mayor difusión y utilidad ⁽⁶⁾.

En el 2003, Berger, et al., investigaron la implicación de los niveles de anticuerpos séricos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (anti-MOG) y de la proteína básica de la mielina (anti-MBP) en pacientes con un SCA y su relación con el desarrollo de EM concluyendo que el análisis de anticuerpos contra MOG y MBP en

pacientes con un SCA resultaba un método rápido, económico y preciso para la predicción de una conversión temprana a EMCD⁽²⁾.

El *Optic Neuritis Treatment Trial* estudio a 83 pacientes con un brote aislado de NO, tomando muestras de LCR en las 24 horas siguientes para medir síntesis de IgG, proteína básica de mielina, cambios en las cadenas ligeras kappa de IgG y BOC. Sus resultados concluyeron que aunque las BOC estuvieran presentes, requerían conjugarse con la información de la IRM, ya que por si sola, la presencia de BOC no predecía el desarrollo de EMCD⁽¹⁹⁾.

Soderstrom et al., realizaron una investigación prospectiva observacional del perfil paraclínico de NO y su pronóstico para progresión a EM. Se buscaron BOC en LCR y se encontraron presentes en 72%. Durante el periodo de estudio 36% desarrollaron EMCD, concluyendo que la presencia de BOC tuvo una asociación fuerte con el desarrollo de EM ($p < 0.001$)⁽²⁰⁾.

Otros estudios han buscado correlacionar los niveles de citocinas en pacientes con NO, entre ellas, IL-12, INF- γ , TNF- α , IL-10, IL-4 y otros factores de crecimiento, sin embargo, la búsqueda de diferencias entre los pacientes que desarrollan EMCD y los que continúan como NO monofásica, no han mostrado resultados más útiles que la determinación de otros marcadores predictores como las BOC⁽²¹⁾.

Los mecanismos patogénicos responsables de la conversión de un SCA a EMCD son desconocidos hasta el momento pero pueden incluir el daño axonal progresivo⁽²²⁾ con la discapacidad acumulada subsecuente, y el proceso de propagación de epítopes^(23, 24) lo cual puede ampliar la desmielinización inflamatoria en el sistema nervioso central. Después del evento desmielinizante inflamatorio inicial, la propagación de epítopes puede desencadenar

una respuesta inmune celular y humoral autoreactiva dirigida a la mielina adicional y antígenos no mielínicos o epítopes ^(23, 24, 25, 26). La amplificación de este proceso autoinmune podría contribuir a la progresión de la enfermedad a EM ⁽²⁷⁾. Otro posible mecanismo es la desmielinización mediada por anticuerpos ^(28, 29, 30). Otro objetivo potencial de los autoanticuerpos podría ser la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos ⁽³¹⁾.

La presencia de una lesión del sistema nervioso central, invariablemente produce la liberación de aminoácidos excitatorios y altera su recaptación, incrementándose de acuerdo a la naturaleza de la lesión. Se les ha atribuido la capacidad de producir edema cerebral, vacuolización, actividad convulsiva y muerte neuronal ^(33, 34, 35). El aminoácido excitatorio más estudiado es el glutamato, que se sabe, se une a receptores NMDA, entre otros ⁽³⁶⁾. El glutamato es el mayor neurotransmisor excitatorios en el sistema nervioso central de los humanos y está implicado en muchas condiciones patológicas como la epilepsia, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y esquizofrenia ⁽³⁷⁾. La regulación de los niveles de glutamato tiene una estrecha relación con sus transportadores, cuya función es mantener las concentraciones de glutamato por debajo de niveles excitotóxicos ⁽⁴⁰⁾. La expresión de estos transportadores está dada principalmente por los astrocitos en la corteza cerebral y por oligodendrocitos en la sustancia blanca. En el 2003, se encontró que ciertos factores pro-inflamatorios disminuían la expresión de estos transportadores, incluso en lesiones desmielinizantes de pacientes con EM ⁽³⁹⁾.

La glutamina, no neuroactiva, es sintetizada exclusivamente en astrocitos y es un importante precursor del glutamato, aunque no el único. La neurotransmisión de glutamato

se termina con la captación celular del neurotransmisor, relacionada a su vez con su alta afinidad por los transportadores de glutamato de la membrana celular glial ⁽⁴¹⁾.

La pérdida de la homeostasis de glutamato ha sido implicada en la fisiopatología de la neuromielitis óptica, mediada de forma indirecta por la alteración de las funciones de los astrocitos ⁽⁴²⁾. Los anticuerpos contra receptores anti-NMDA también han sido implicados en casos aislados de CRION, pero asociados a encefalitis ⁽⁴³⁾.

La elevada concentración de glutamato ocasiona efectos tóxicos y muerte neuronal ⁽⁴⁴⁾, algunos autores han afirmado que pueden estar implicados mecanismos excitotóxicos dentro de la fisiopatología de la EM ⁽⁴⁵⁾, que causan muerte celular y de forma secundaria una elevación en la síntesis de óxido nítrico ⁽⁴⁶⁾. La taurina, otro aminoácido excitatorio, es liberada durante la excitotoxicidad ⁽⁴⁷⁾ y se sabe que tiene funciones como neuromodulador, neurotransmisor y neuroprotector contra la neurotoxicidad inducida por glutamato ⁽⁴⁸⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La progresión a EMCD de los pacientes con un cuadro inicial de NO requiere vigilancia y seguimiento a largo plazo, vigilando tanto la evolución clínica como el comportamiento por imagen de resonancia magnética cerebral.

JUSTIFICACIÓN

Definir el riesgo de desarrollo de EM en pacientes con NO como un SCA, permitiría instaurar tratamiento de manera precoz y probablemente modificar la evolución natural de la enfermedad.

Hasta el momento no existen marcadores bioquímicos para proyectar cual será la evolución de los pacientes con un primer evento de NO, y ante la implicación de la excitotoxicidad en la fisiopatología tanto de enfermedades degenerativas como la EM y en la NO, se buscara demostrar una asociación entre los niveles de aminoácidos excitatorios de pacientes con un primer evento de NO, y su utilidad como marcadores de progresión clínica a EM.

HIPÓTESIS

Los niveles de aminoácidos excitatorios (glutamina, glutamato y taurina) en LCR de pacientes con un primer evento de NO, pueden utilizarse como un marcador pronóstico para la conversión en los siguientes dos años a EMCD.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Determinar el papel pronóstico de los niveles de aminoácidos excitatorios (glutamina, glutamato y taurina) en LCR de pacientes con un primer evento desmielinizante (NO) para la conversión a EMCD.

Objetivos específicos:

1. Definir si la variabilidad en los niveles de aminoácidos en LCR puede utilizarse como marcador de progresión para diversas enfermedades.
2. Buscar si existe una correlación entre los niveles de aminoácidos excitatorios en LCR con el grado funcional (agudeza visual) de los pacientes.

METODOLOGÍA

Mediante un estudio de investigación con **diseño** prospectivo, longitudinal, se incluyó a una **población** de pacientes del INNN mayores de 18 años de edad con diagnóstico inicial de NO a quienes dentro de su protocolo de estudio diagnóstico se les realizó punción lumbar (en las primeras 4 semanas del evento) y medición de aminoácidos excitatorios glutamina, glutamato y taurina en el periodo Enero-Diciembre de 2008.

Variables: edad, género, agudeza visual inicial y final en el seguimiento, promedio de tiempo entre el primer y segundo evento de NO, o bien de un evento distinto que fuera utilizado como criterio diagnóstico para la conclusión del mismo y niveles de aminoácidos.

Selección de **variables:**

Edad: años cumplidos al momento de la inclusión en el estudio (cuantitativa, discreta).

- Género: femenino o masculino (cualitativa, nominal).
- Agudeza visual en la valoración inicial: De acuerdo a escala análoga de Wingerchuck (anexo 2) (cualitativa, ordinal).
- Última agudeza visual registrada en el expediente: De acuerdo a escala análoga de Wingerchuck, (anexo 2) (cualitativa, ordinal).
- Tiempo de evolución entre el evento inicial y el diagnóstico final: expresado en meses (cuantitativa, discreta).
- Niveles de aminoácidos excitatorios: Concentración de glutamina, glutamato y taurina expresado en micromoles por litro (cuantitativa, continua).

Criterios de Inclusión. Se incluyeron a todos los pacientes con un primer evento de NO, definido como un cuadro clínico característico de disminución de la agudeza visual monocular, asociada a dolor y alteración en la percepción de colores (diagnosticada por un neurólogo u neurooftalmólogo), que fueran mayores de 18 años y que se les hubiera obtenido LCR dentro de las 4 semanas siguientes al evento clínico inicial de NO, como parte de su protocolo de estudio por dicho padecimiento.

Criterios de Exclusión. Diagnóstico previo de enfermedad sistémica autoinmune o EM definida, independientemente del tipo de evolución que presentaran.

Criterios de Eliminación. Fueron eliminados aquellos pacientes que tuvieron un diagnóstico de neuropatía óptica de tipo no inflamatorio, diagnóstico definitivo de enfermedad sistémica autoinmune en el seguimiento o de EM desde el primer evento desmielinizante.

Se utilizó la escala análoga de Wingerchuck (anexo 2) para la conversión de la agudeza visual a una escala ordinal.

Una vez aplicada la escala análoga de Wingerchuck se hizo una clasificación por subgrupos de acuerdo al grado en el cual se encontraban de dicha escala, para su análisis estadístico:

- I. Grado 0 a 2 de la escala de Wingerchuck.
- II. Grado 3 a 5 en la escala de Wingerchuck.
- III. Igual o mayor a 6 en la escala de Wingerchuck.

Métodos de recolección de la información. Se hizo una revisión de los expedientes de estos pacientes para la obtención de los datos demográficos y poblacionales tales como edad y género, datos clínicos como la agudeza visual en la valoración inicial, la última agudeza visual registrada en el expediente, evolución clínica y diagnóstico final, todos, datos registrados en el expediente, así como el tiempo de evolución entre el evento inicial y el diagnóstico final y los niveles de los aminoácidos excitatorios glutamina, glutamato y taurina encontrados en el LCR de estos pacientes.

Procedimientos. El procesamiento de las muestras de LCR se realizó filtrando las mismas a través de membrana de nitrocelulosa con poro de 0.45 micras de diámetro y se determinó la concentración de glutamato, glutamina y taurina en LCR mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), empleando un equipo HPLC Agilent 1100 Series en bomba cuaternaria, automuestreador automático, detector de fluoresceína y una interfase Chem Station, así como una columna Alltec OPA HS 50 de 100 mm de largo por 4.6 mm de diámetro. El método de análisis se implementó de acuerdo a Fleury y Ashley (Fleury M, et al 1983) con algunas modificaciones, empleando como fase móvil un amortiguador de acetato 0.05 M, con tetrahidofurano al 1% y un pH de 5.9. La corrida cromatográfica consistió de un gradiente de metanol de 10 hasta 35% y su complemento del amortiguador anteriormente descrito durante 15 minutos. Previo a cada sesión de análisis se calibró el equipo con soluciones estándar de los aminoácidos a las concentraciones de 1, 5, 10, 15, 20 y 40 μ M, haciendo reaccionar las soluciones estándar y las muestras dentro del equipo con 10 μ L de reactivo OPA preparado con 25 mg de orto-ftaldeído, 625 μ L de metanol y 5.6 mL de amortiguador de boratos (0.05 M, pH 5.9).

Métodos estadísticos. Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes empleando medidas de tendencia central y de dispersión (media aritmética, rango y desviación estándar). Se empleó ANOVA para el análisis de variables paramétricas, sin realizar análisis posthoc debido al tamaño de la muestra. Para las variables no paramétricas se utilizó prueba de Chi cuadrada. El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., 1989-2006).

Consideraciones éticas. No se realizó ningún procedimiento fuera del lineamiento para el protocolo de estudio de los pacientes por su evento inicial de NO, que pusiera en riesgo la integridad física ni moral de los pacientes.

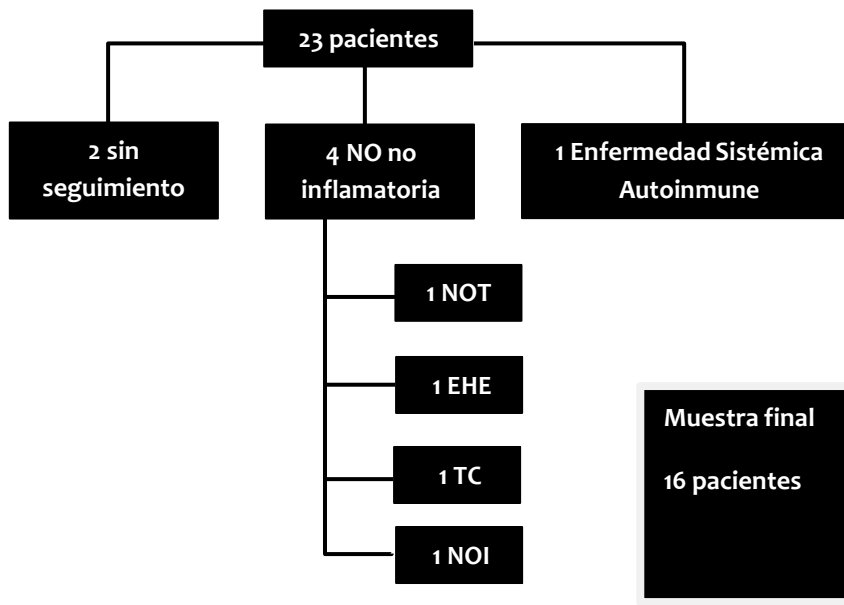
RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico inicial de NO de los cuales 12 fueron mujeres. La edad promedio de presentación del primer evento fue 35 años, con un rango de edad de entre 19 y 60 años. El tiempo de seguimiento en promedio fue de 12.2 meses (con un rango entre 1 y 42 meses). Se obtuvo LCR en todos los pacientes y se determinaron los niveles de aminoácidos excitatorios glutamina, glutamato y taurina. Los niveles de glutamina se encontraron entre 294.1 μM y 572.3 μM (promedio de 417.3 μM), los de glutamato entre 0.2 μM y 9.4 μM (promedio 2.88 μM) y los de taurina entre 3.7 μM y 45.5 μM (promedio 11.4 μM).

Para la evaluación de la agudeza visual se hizo una clasificación por subgrupos de acuerdo a la escala ordinal de Wingerchuck, encontrando en el grupo I) 3 pacientes, en el II) 11 pacientes y en el III) 9 pacientes. La última medición de la agudeza visual en la muestra demostró una mejoría en casi todos los pacientes encontrando en el grupo I) 10 pacientes, en el II) 9 pacientes y en el III) a cuatro individuos.

Fueron eliminados dos pacientes debido a que no tuvieron citas consecutivas para seguimiento, quedando una muestra de 21 pacientes. De estos pacientes, se excluyeron cinco, de los cuales, cuatro tuvieron un diagnóstico final de NO no inflamatoria (un paciente neuropatía óptica por abuso de tóxicos, uno por enfermedad hipertensiva, uno neuropatía óptica isquémica y el cuarto un trastorno conversivo) y el quinto fue excluido por concluirse ESA al mes de su seguimiento. (Figura 1)

Figura 1. Muestra de pacientes.



NO= Neuritis óptica, NOT= Neuropatía óptica por tóxicos, EHE= Enfermedad hipertensiva del embarazo, TC= Trastorno conversivo, NOI= Neuropatía óptica isquémica

La muestra final sometida al análisis estadístico fue de 16 pacientes. Diez individuos continuaron como NO monofásica durante el seguimiento, y el resto presentaron un segundo evento clínico en un promedio de tiempo de 9.8 meses. Sólo en un paciente se concluyó el diagnóstico de EM a los doce meses de seguimiento y cinco presentaron recurrencia del evento de NO (CRION) (Gráfica 1).

Gráfica 1. Diagnóstico final de pacientes con un primer evento de NO

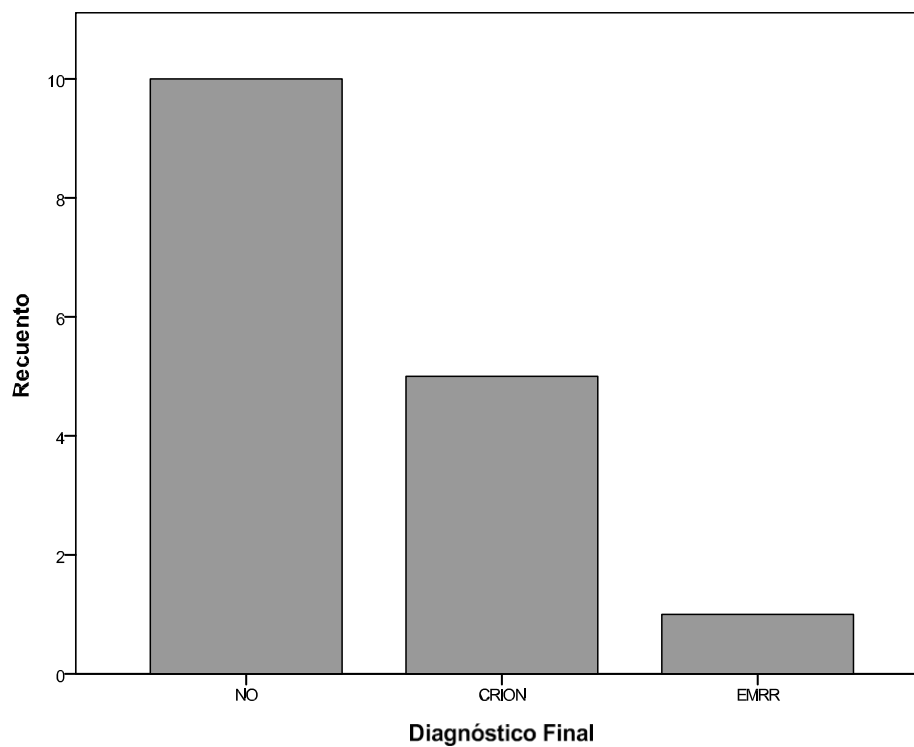


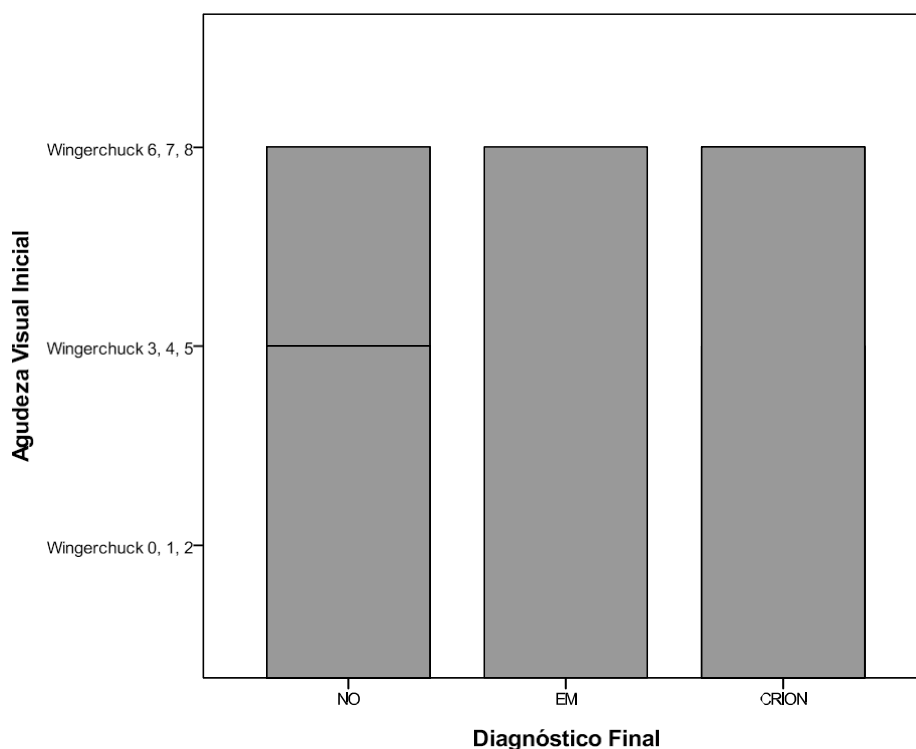
Tabla 1. Características basales de los pacientes por diagnóstico final

	NO (N=10)	EM (N=1)	CRION (N=5)
	Media (DE)/ N(%)	Media (DE)/ N(%)	Media (DE)/ N(%)
Edad	37.7 (13.3)	29 (-)	31.3 (12.8)
Género			
Femenino	3 (30)	1 (100)	4 (80)
Masculino	7 (70)	0 (0)	1 (20)
Agudeza visual			
I - Wingerchuck 0, 1, 2	1 (10)	0 (0)	0 (0)
II - Wingerchuck 3, 4, 5	6 (60)	0 (0)	2 (40)
III - Wingerchuck 6, 7, 8	3 (30)	1 (100)	3 (60)

DE: desviación estándar

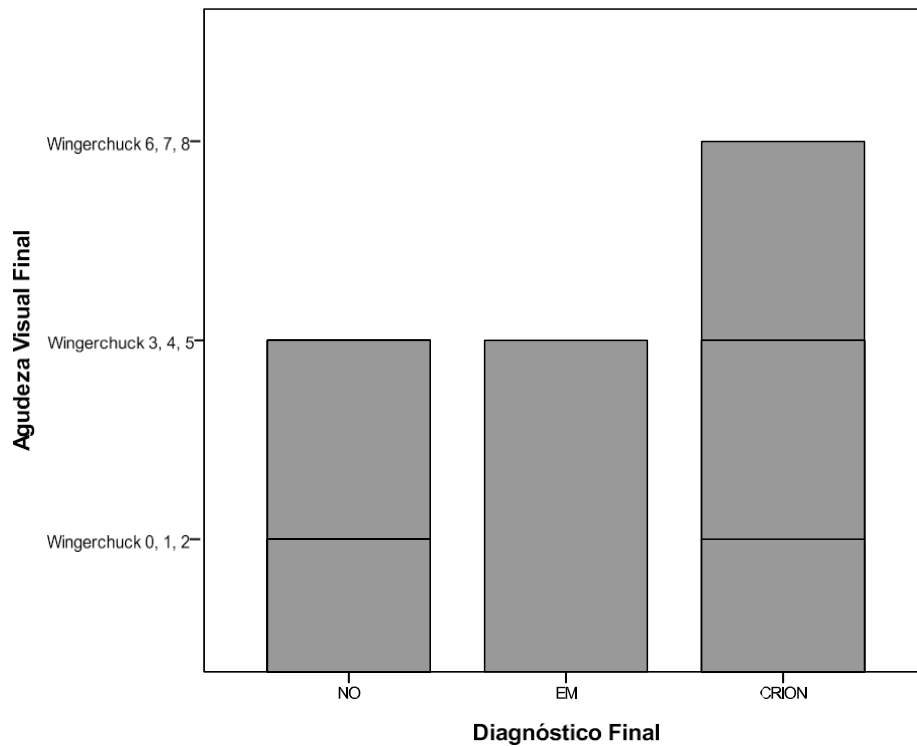
No se encontró diferencia en la agudeza visual al momento de la evaluación inicial de los pacientes al subdividirlos por diagnóstico final (Gráfico 2). Se encontró al 10% de los pacientes con diagnóstico de NO en el subgrupo I, el 60% en el subgrupo II y el 30% en el subgrupo III; de los pacientes con diagnóstico de CRION se encontró al 40% en el subgrupo II y al 60% en el subgrupo III; y el único paciente con diagnóstico de EM se clasificó en el subgrupo III al momento de la valoración inicial.

Gráfico 2. Agudeza visual por subgrupos respecto a diagnóstico final



Los pacientes con CRION mostraron peor evolución en el seguimiento al compararse con aquellos que continuaron como NO monofásica o progresaron a EM con significancia estadística ($p = 0.022$), Gráfica 3.

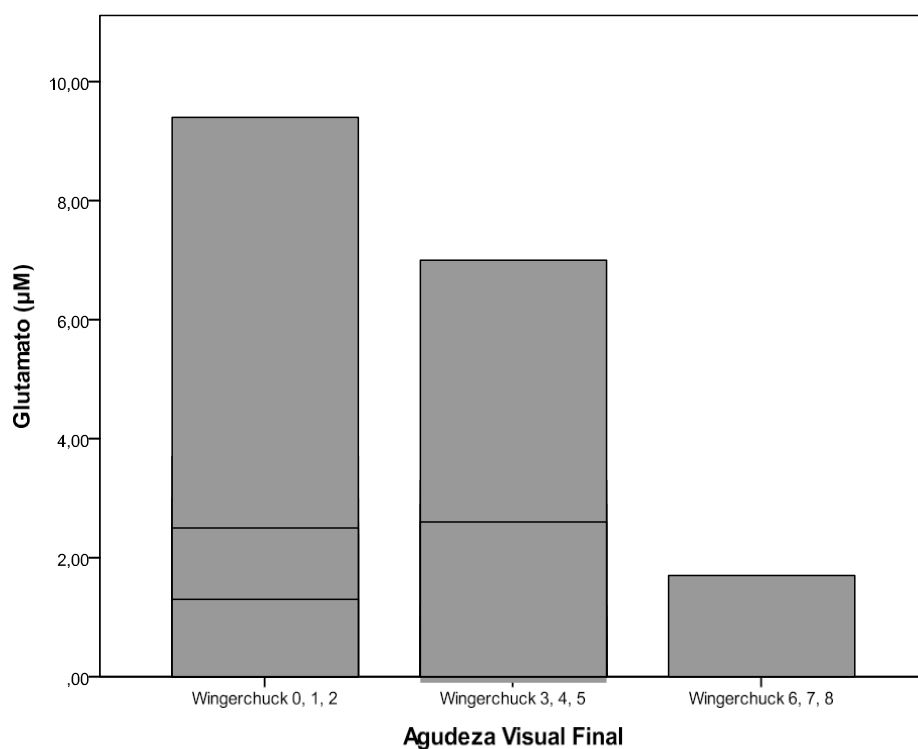
Gráfica 3. Agudeza visual final respecto a diagnóstico final.



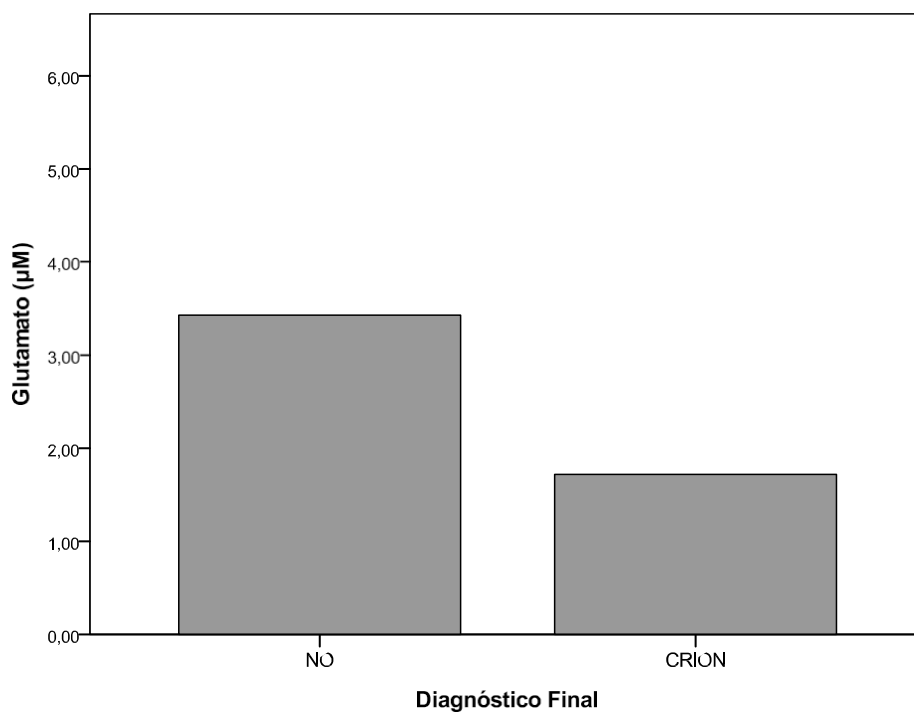
No se encontraron diferencias entre los niveles de aminoácidos excitatorios y el grado de discapacidad visual inicial.

Se observó una tendencia a mayores niveles de glutamato en aquellos pacientes con menor discapacidad visual, encontrándose para el subgrupo I una media de $3.56 \pm 2.68 \mu\text{M}$, para el subgrupo II de $2.36 \pm 2.18 \mu\text{M}$ y para el subgrupo III $1.70 \mu\text{M}$, sin encontrarse significancia estadística (Gráfica 4). Este hallazgo correlaciona con una mayor concentración de glutamato en LCR en aquellos pacientes con diagnóstico final de NO monofásica, respecto a los que recurrieron (Gráfica 5).

Gráfica 4. Niveles de glutamato en LCR respecto a agudeza visual final.



Gráfica 5. Niveles de glutamato en LCR en pacientes con NO monofásica y recurrente.



No se encontraron diferencias en las concentraciones de glutamina y taurina en LCR respecto a la discapacidad visual final.

DISCUSIÓN

El análisis demográfico de nuestra población de estudio, no mostró diferencias con respecto a las características demográficas de otros estudios, presentándose principalmente en adultos jóvenes de entre 20 y 50 años de edad, y encontrándose discretamente más afección en el género femenino que en el masculino ⁽¹³⁾.

El diagnóstico final que más prevaleció en nuestro grupo de estudio fue la NO, tanto monofásica como recurrente, representando 93.7% del total de pacientes. En el tiempo de seguimiento, sólo un paciente progreso a EMCD, situación que no coincide con lo esperado para un SCA y que podría estar en relación con el tamaño de la muestra, o bien, requerir un lapso mayor de vigilancia para un diagnóstico definitivo ^(3, 4, 5).

Es de llamar la atención, que 31% de los pacientes, tuvieron un comportamiento clínico recurrente (CRION) y no puede ignorarse que este puede ser el principal marcador clínico para una progresión futura hacia neuromielitis óptica y, que por otro lado, la conjunción de un cuadro recurrente de NO con lesiones desmielinizantes supratentoriales, comprobadas por resonancia magnética, puede guardar una relación más estrecha hacia una progresión a EM ⁽³⁸⁾.

Se ha descrito un incremento en la concentración de aminoácidos excitatorios en líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM (i.e. glutamato y aspartato) ⁽⁴⁹⁾, pero no existen estudios hasta el momento que valoren la progresión de un SCA a EM o de NO monofásica a CRION.

La evaluación por subgrupos de la agudeza visual mostró, en casi todos ellos, mejoría del grado de afectación visual después del tratamiento, independientemente del diagnóstico establecido al final. Sin embargo, a pesar de esta observación, en el grupo en el cual se concluyó el diagnóstico de CRION, la evolución de la discapacidad visual mostró una escala visual más deteriorada, teniendo este hallazgo significancia estadística ($p= 0.022$) al compararse con el resto de los subgrupos con un diagnóstico final diferente.

Como un hallazgo fueron encontrados en rangos más elevados los niveles de glutamato en el grupo de pacientes que continuaron como NO monofásica durante el tiempo de seguimiento al compararlos con el resto de subgrupos, y aunque habría sido esperado un mayor grado de afectación de la agudeza visual la correlación entre estas variables no pudo ser comprobada y se observó una tendencia a mayores niveles de glutamato en aquellos pacientes con menor discapacidad visual. Por lo tanto el glutamato no fue el factor que condicionó la gravedad del cuadro clínico inicial ni la evolución de los pacientes. Tampoco fueron encontradas diferencias en las concentraciones de glutamina y taurina en LCR respecto a la discapacidad visual final.

La tendencia a un mayor nivel de glutamato en LCR de pacientes con NO monofásica, EM y menor discapacidad visual refleja probablemente la fisiopatología de estas entidades nosológicas, asociadas a un curso distinto y un mejor pronóstico funcional que CRION. Se ha encontrado que las poblaciones de astrocitos y macrófagos expresan enzimas metabolizadoras de glutamato y el transportador EAAC1 que aparenta tener un papel en la captura de glutamato en las lesiones de EM lo que podría contribuir a disminuir la concentración de dicho aminoácido, sin embargo, en los bordes activos de las lesiones se ha encontrado una regulación a la alta de la subunidad del receptor de glutamato 1 –AMPA

permeable a calcio, lo que incrementa su vulnerabilidad al daño excitotóxico ⁽⁵⁰⁾. Se ha propuesto el involucro de anticuerpos contra los receptores de glutamato en enfermedades desmielinizantes (pudiendo tener un efecto agonista o antagonista), no se puede excluir su presencia y contribución patogénica a la homeostasis de glutamato hasta no realizarse una evaluación sistemática.

Existe en la literatura el reporte de un caso de neuritis óptica recurrente y lesiones cerebrales transitorias asociado a anticuerpos contra receptor NMDA ⁽⁵¹⁾. A pesar de los mecanismos involucrados de daño tisular, en NO se puede recuperar la función aún después de exposición prolongada a mediadores inflamatorios, siendo un mecanismo potencial la plasticidad neuronal. En los axones desmielinizados se consiguen una variedad de mecanismos alternativos de propagación del impulso nervioso, con redistribución de canales de sodio, lo que es llevado a cabo por oligodendrocitos y posteriormente remielinización ⁽⁵²⁾, lo que conlleva una recuperación funcional excepto en el caso de falla en esta última.

Nuestros hallazgos corroboran los mecanismos fisiopatológicos ya documentados para NO monofásica y asociada a EM y pueden sugerir que en la fisiopatología de CRION existen otros mecanismos distintos a la excitotoxicidad por glutamato que le confieren un peor pronóstico funcional requiriéndose en esta última patología inmunosupresión a largo plazo, aunque se desconoce su fisiopatología ⁽¹⁷⁾.

Se debe considerar además que el seguimiento a dos años que se realizó en este estudio puede no haber identificado a pacientes que tendrán una conversión posterior a otras entidades como neuromielitis óptica y EM ya que en pacientes con NO recurrente se ha reportado una tasa de conversión en cinco años a neuromielitis óptica de 12.5% y a EM de 14.4%, siendo mayor el déficit visual final en el primer grupo ⁽⁵³⁾. Debido a esta relación se

recomienda determinar anticuerpos contra acuaporina-4 en pacientes con NO recurrente, no obstante se han descrito casos de NO recurrente aislada asociados a anticuerpos contra acuaporina-4 (IgG-NMO), con un peor pronóstico funcional respecto a los seronegativos ³⁴.

CONCLUSIONES

Definitivamente, existe una alteración de la respuesta inflamatoria de los pacientes que presentan enfermedades desmielinizantes, bien como eventos únicos como en la NO o bien en cuadros clínicos recurrentes como en la EM o CRION.

Los marcadores bioquímicos utilizados para el diagnóstico de EM han sido muchos a través de los años, sin embargo ninguno ha tenido la especificidad o sensibilidad necesarias para ser utilizado como marcador único en los síndromes clínicos aislados. En este estudio, examinamos cuando los niveles de aminoácidos excitatorios glutamina, glutamato y taurina en el LCR predecían la conversión a EMCD entre los pacientes que presentaban un SCA de NO.

Nuestros resultados no lograron comprobar la hipótesis de estudio para brindar una prueba diagnóstica predictiva para el desarrollo de EM en aquellos pacientes con un primer evento de NO, aún así, el tamaño de la muestra así como el tiempo de seguimiento resultan en importantes limitantes para descartar por completo la hipótesis de estudio. Además de esto, aunque la implicación de la elevación de los aminoácidos excitatorios en la excitotoxicidad a SNC ya ha sido demostrada en otras patologías, resulta en una gran limitante la falta de niveles estandarizados de aminoácidos excitatorios en LCR, por lo que no es posible descartar por completo la existencia de esta correlación.

Por lo tanto los niveles en LCR de glutamato medidos en la etapa aguda de un primer evento de NO pueden tener una relación con el pronóstico funcional visual a largo plazo.

RECOMENDACIONES

En el futuro deberá investigarse en una muestra mayor, la persistencia de la correlación de niveles de glutamato en LCR como factor predictivo de recurrencia de NO.

La muestra de pacientes analizadas fue una muestra pequeña por lo que podría utilizarse esta como una nueva línea de investigación tratando de fortalecer, o bien, descartar estos resultados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1. Revisión y aprobación del protocolo de investigación.
2. Recolectar expedientes.
3. Obtener la información y captura en la hoja destinada para tal efecto.
4. Análisis de la información.

Mes (a partir de Julio/2010)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Planeación	*	*	*	*									
Ejecución				*	*	*	*	*	*				
Análisis										*	*		
Preparación de la publicación												*	*

Planeación: Planteamiento del problema, hipótesis de investigación, redacción del protocolo de investigación, y someterlo al comité de investigación clínica y de bioética.

Ejecución: Se refiere a la obtención de los datos de la muestra de estudio en los expedientes clínicos de los pacientes.

Análisis: Se refiere al análisis de los datos de la muestra de estudio.

Preparación de la publicación: En progreso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
2. Thomas Berger, M.D., Paul Rubner, M.D., Franz Schautzer, M.D., Robert Egg, M.D., Hanno Ulmer, Ph.D., Irmgard Mayringer, M.D., Erika Dilitz, M.D., Florian Deisenhammer, M.D., and Markus Reindl, Ph.D. Antimyelin Antibodies as a Predictor of Clinically Definite Multiple Sclerosis after a First Demyelinating Event. *N Engl J Med* 2003;349:139-45.
3. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121:495-503.
4. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownscheidle CM. Correlations of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol* 1997;41:392-8.
5. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158-64.
6. Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Gilles Edan, Massimo Filippi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Luanne M. Metz, Henry F. McFarland, Paul W. O’Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J. Thompson, Brian G. Weinshenker, and Jerry S. Wolinsky. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840–846.
7. *J Immunol Methods*. 2011 Jun 17. Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice. Abaira V, Alvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Cámara C, Casanova B, Cubillo S, de Andrés C, Espejo C, Fernández O, Ferrer J, Figueredo MA, García-Merino A, García-Sánchez MI, García-Trujillo JA, Gómez M, González-Oria C, Gosis A, Izquierdo G, Jiménez J, López-Trascasa M, Montalbán X, Moreno MJ, Muñoz D, Nuñez V, Muriel A, Navarro J, Olascoaga J, Oreja-Guevara C, Prada A, Ramil E, Ramo-Tello C, Rodríguez C, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Rodríguez-Antigüedad A, Rodríguez-Molina JJ, Ruiz E, Saiz A, Sarasola E, Simó M, Yagüe J, Villar LM. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, IRYCIS, Spain; CIBERESP, Spain.
8. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997;337:1604-11.
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343: 898-904.
10. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
11. Sorensen, T. L. MD; Frederiksen, J. L. MD; Brønnum-Hansen, H. MSc; Petersen, H. C. PhD. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: A nationwide, long-term survey. *Neurology*. Volume 53(3), 11 August 1999, pp 473-478.
12. Elke Voss, Peter Raab, Corinna Trebst and Martin Stangel. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord* (2011) 4(2) 123-134.
13. Balcer, L.J. (2006) Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 354: 1273-1280.
14. Optic Neuritis Study Group (1991) The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 109: 1673-1678.
15. Beck, R.W., Gal, R.L., Bhatti, M.T., Brodsky, M.C., Buckley, E.G., Chrousos, G.A. et al. (2004) Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 137: 77-83.
16. Rodriguez, M., Siva, A., Cross, S.A., O’Brien, P.C. and Kurland, L.T. (1995) Optic neuritis: a populationbased study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 45: 244-250.

17. Kidd, D., Burton, B., Plant, G.T. and Graham, E.M. (2003) Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 126: 276-284.
18. Elke Voss, Peter Raab, Corinna Trebst and Martin Stangel. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord* (2011) 4(2) 123_134)
19. L.A. Rolak, MD; R.W. Beck, MD; D.W. Paty, MD; W.W. Tourtellotte, MD, PhD; J.N. Whitaker, MD; and R.A. Rudick, MD for the Optic Neuritis Study Group. Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *NEUROLOGY* 1996;46 368-372.
20. M. Soderstrom, MD, PhD; Jin Ya-Ping, MD; J. Hillert, MD, PhD; and H. Link, MD, PhD. Optic neuritis Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *NEUROLOGY* 1998;50:708-714
21. P. Kivisakk, MD; W. Tian, MD; D. Matusevicius, MD; H. Link, MD, PhD; and M. Soderstrom, MD, PhD. Optic neuritis and cytokines. No relation to MRI abnormalities and oligoclonal bands. *NEUROLOGY* 1998;50:217-223
22. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85
23. Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of autoantigen. *Nature* 1992;358:155-7
24. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:85-95.)
25. McFarland HI, Lobito AA, Johnson MM, et al. Determinant spreading associated with demyelination in a nonhuman primate model of multiple sclerosis. *J Immunol* 1999; 162:2384-90.
26. Goebels N, Hofstetter H, Schmidt S, Brunner C, Wekerle H, Hohlfeld R. Repertoire dynamics of autoreactive T cells in multiple sclerosis patients and healthy subjects: epitope spreading versus clonal persistence. *Brain* 2000;123:508-18).
27. Yu M, Johnson JM, Tuohy VK. A predictable sequential determinant spreading cascade invariably accompanies progression of experimental autoimmune encephalomyelitis: a basis for peptide-specific therapy after onset of clinical disease. *J Exp Med* 1996; 183:1777-88.
28. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, et al. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117:1311-22.
29. Luccinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol* 1996;6:259-74.
30. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998;43:465-71
31. Brunner C, Lassmann H, Waehnelndt TV, Matthieu JM, Lington C. Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. *J Neurochem* 1989;52:296-304.
32. Kerlero de Rosbo N, Honegger P, Lassmann H, Matthieu JM. Demyelination induced in aggregating brain cell cultures by a monoclonal antibody against myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem* 1990; 55:583-7.
33. Hickey R, Sloan T. Protecting the injured brain and spinal cord. *Anesth Clin NA: Trauma* 14:39-58, 1996.
34. Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al.: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977, 47:501.
35. Pinsky MR Dhainaut JF. Pathophysiologic foundations of critical care. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993, 738-752.
36. Pelligrino DA. Saying NO to cerebral ischemia: editorial *J. Neurosurg Anesth* 5:221,1993.)
37. Danbolt, N.C., 2001. Glutamate uptake. *Prog. Neurobiol.* 65, 1–105.
38. Argyriou AA, Makris N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2008: 118: 209–217.
39. *NEUROLOGY* 2003;61:1113–1120.

40. Susan G. Amara*, Andreia C.K. Fontana. Review. Excitatory amino acid transporters: keeping up with glutamate. *Neurochemistry International* 41 (2002) 313–318)
41. Waagepetersen et al., 1999, 2001b). Helle S. Waagepetersen, Hong Qu, Ursula Sonnewald, Keiko Shimamoto, Arne Schousboe. Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons. *Neurochemistry International* 47 (2005) 92–102
42. Misu T, Takahashi T, Nishiyama S, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. New insights into the pathogenesis of neuromyelitis óptica. *Brain Nerve*. 2010 Sep;62(9):921-31.
43. Motoyama R, Shiraishi K, Tanaka K, Kinoshita M, Tanaka M. Anti-NMDA receptor antibody encephalitis with recurrent optic neuritis and epilepsy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010 Aug;50(8):585-8
44. (Humbert H. Fernandez, Stephan Eisenschenk, Michael S. Okun. *Neurology boards*. Second edition. DEMOS MEDICAL. 2009. pp 415-432
45. Bolton y Paul. *Mediators Inflamm* 2006; 2006:93684
46. Garthwaite et al. *Neuroscience* 2002; 109:145-155
47. Oja y Saransaari. *Progr Neurobiol* 2000; 62:407-425
48. Jang-Yen Wu, Howard Prentice. Role of taurine in the central nervous system. From 17 th International Meeting of Taurine. Fort Lauderdale, FL, USA. 14-19 December 2009.
49. Sarchiello P, Greco L, Floridi A, Floridi A, Gallai V. Excitatory Amino Acids and Multiple Sclerosis, Evidence From Cerebrospinal Flui. *Arch Neurol*. 2003;60:1082-1088),
50. Newcombe J, Uddin A, Dove R, Patel B, Turski L, Nishizawa Y, Smith T. Glutamate receptor expression in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol*. 2008 Jan;18(1):52-61. Epub 2007 Oct 9
51. Ishikawa N, Tajima G, Hyodo S, Takahashi Y, Kobayashi M. Detection of autoantibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions. *Neuropediatrics*. 2007 Oct;38(5):257-60
52. Compston A. Mechanisms of axon-glial injury of the optic nerve. *Eye* (2004) 18, 1182–1187
53. Pirko I, Blauwet LA, Lesnick TG, Weinshenker BG. *Arch Neurol*. 2004 Sep;61(9):1401-5
54. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2008) NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70(23):2197–2200

ANEXOS

Anexo 1: Datos clínicos de neuritis óptica

Síntomas y signos típicos de NO	Banderas rojas
Adulto joven <50 años	Edad >50 años o <12 años
Pérdida visual aguda o subaguda	Pérdida visual súbita
Progresión de algunos días a 2 semanas	Pérdida visual progresiva por >2 semanas
Pérdida visual unilateral con reducción de la visión de colores y contrastes, cualquier defecto campimétrico	Pérdida visual severa hasta no percibir luz Pérdida visual bilateral
Dolor periocular y a los movimientos oculares	Sin dolor, dolor severo que persiste >2 semanas
Historia previa de NO o EM	Historia previa de neoplasia
Síntomas y signos neurológicos sugestivos de EM	Síntomas clínicos sugestivos de otras enfermedades distintas de EM (NMO, enfermedades de tejido conectivo, sarcoidosis, vasculitis)
Disco óptico normal o con edema	Edema de disco óptico severo
Mácula y retina periférica normales	Hemorragia de disco óptico
Posible uveítis o periblefaritis retiniana	Marcada uveítis o periblefaritis retinal Atrofia óptica sin historia de NO o EM
Mejoría espontánea después de 2-3 semanas	Ausencia de recuperación >3 semanas después del inicio
No hay empeoramiento al suspender esteroides	Deterioro al suspender esteroides

NO= Neuritis óptica, EM= Esclerosis múltiple, NMO= Neuromielitis óptica.

Modificado de: Elke Voss, Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. Ther Adv Neurol Disord (2011) 4(2) 123-134.

Anexo 2: Escala nominal de agudeza visual de Wingerchuck

Grado	Descripción
0	Normal
1	Escotoma con AV mejor que 20/30
2	20/30 a 20/50
3	20/60 a 20/100
4	20/200 a 20/800
5	Cuenta dedos
6	Percepción de luz
7	No percepción de luz
8	Agudeza visual desconocida

GLOSARIO

BOC: Bandas oligoclonales

CRION: Neuropatía óptica inflamatoria crónica recurrente

EM: Esclerosis múltiple

EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida

IgG: Inmunoglobulina G

INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO: Neuritis óptica

SCA: Síndrome clínico aislado