



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“DR. MANUEL VELASCO SUAREZ”

“MANEJO COADYUVANTE EN LA NEURITIS ÓPTICA AGUDA”

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA

Presenta:

Dr. Diego Romero Cano

Tutores:

Dr. David Lozano Elizondo UNAM

Dra. Irene Gonzalez Olhovich UNAM

México D.F. 17 Noviembre del 2014



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.

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

El nervio óptico lleva información visual del ojo al cerebro. Existen diversas patologías que afectan directamente al nervio óptico, siendo una dentro de estas causas la neuritis óptica.

La neuritis óptica es una patología inflamatoria que se presenta en forma aguda, en su mayoría unilateral que puede provocar baja visual, dolor con el movimiento y en algunas circunstancias hasta la pérdida parcial o permanente de la visión. Requiere tratamiento con corticoesteroides para controlar la inflamación y acelerar el proceso de recuperación, requiere seguimiento a largo plazo ya que puede ser un evento aislado o ser síntoma inicial de alguna enfermedad desmielinizante.

Dentro de las causas comunes de la neuritis óptica se encuentran las enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica. Con respecto a lo anterior, existen gran cantidad de estudios que demuestran que la recuperación en un alto porcentaje es satisfactoria en términos funcionales pero no es plena, ya que se encuentran ciertas secuelas anatómo-funcionales que a futuro, en recaídas, merman la función y la anatomía hasta la ceguera y la atrofia.

La evaluación clínica del paciente a través de la exploración neurooftalmológica incluye agudeza visual, visión cromática, sensibilidad al contraste, reflejos pupilares, campo visual y evaluación del fondo de ojo con registro fotográfico.

El tratamiento básico de la neuritis óptica es la corticoterapia, siendo 5 bolos de metilprednisolona (1000mg IV en 500cc de solución salina 0.9% por día).

Nosotros proponemos administrar un tratamiento coadyuvante que nos ayude a regular no solo la inflamación, sino a regular los cambios a nivel de membrana de los axones para prevenir la pérdida de fibras y ofrecer un mejor pronóstico a través de medicamentos de prescripción médica de rutina del neurólogo y de fácil acceso para el paciente.

El tratamiento coadyuvante propuesto consta de carbamacepina 200mg VO QD y memantina 20mg VO QD por 30 días.

Se da un seguimiento a la semana, al mes y a los 3 meses de iniciar el tratamiento, registrando cada una de las variables.

Se hacen 2 grupos de 15 pacientes cada uno, un control con el manejo a base de solo corticoterapia y el grupo experimental con los esteroides y el tratamiento coadyuvante.

Se comparan los grupos mediante análisis estadístico entre las variables y se presentan los resultados.

1) ANTECEDENTES:

Las células ganglionares dan origen a los axones que se unen en la papila óptica para formar el nervio óptico, desde su porción retrolaminar adopta sus 3 cubiertas (Duramadre, aracnoides y piamadre), bañado en líquido cefalorraquídeo y mielinizándose todas sus fibras a diferencia de otras especies, siendo completa al primer año de edad. Se calcula que el nervio está integrado en promedio de 800,000 a 1,200,000 fibras. El calibre de sus axones varía de 0.7 hasta 8 micras, siendo los axones de mayor calibre los que provienen de la retina periférica (Anderson & Hoyt, 1969.)

Llevar información recibida y procesada de fotorreceptores y células bipolares a través de potenciales de acción, desde las células ganglionares y sus axones hasta el cuerpo geniculado lateral, núcleo de Edinger Westphal, hipotálamo, colículo superior entre otros núcleos.

El nervio óptico como cualquier otro nervio del cuerpo presenta flujo axoplásmico anterogrado y retrogrado, éste flujo axoplásmico puede modificarse con lesiones de tipo inflamatoria, compresiva, desmielinizante, entre otras agresiones, siendo el flujo lento anterogrado el más afectado en los procesos que impliquen inflamación directa o indirecta del nervio óptico.

La modificación de la información del flujo axoplásmico en el nervio óptico produce alteración visual en sus dos componentes, la vía magno celular y la vía parvo celular; tales como la agudeza visual, la percepción cromática, la sensibilidad al contraste y el campo visual.

La lesión directa o indirecta del nervio óptico para fines prácticos se traduce en atrofia óptica; que no es más que la pérdida de las fibras nerviosas de la papila, es decir de los axones del nervio óptico. Es importante detectar precozmente una atrofia óptica, para poder tratarla, detener el proceso y preservar la visión. La atrofia óptica empieza con la pérdida de axones, oftalmológicamente se observan hendiduras en la superficie de la retina peripapilar, y su color blanquecino, finamente estriado y es remplazado por surcos grisáceos, si se mantiene el estímulo nocivo estos surcos se hacen más patentes, aparecen cambios en el mismo disco y se observa el aumento de la excavación con pérdida del anillo neuroretiniano.

La agudeza visual es la capacidad para discriminar la separación entre dos puntos en el campo visual que corresponde a 1" arco, definida como la inversa del ángulo desde el cual los objetos son contemplados, evalúa la función macular y de manera indirecta la integridad de los elementos de la vía visual así como la capacidad de interpretar objetos, siendo la agudeza visual normal en la escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución (LogMAR) de 0. (Pérez C; Rando D; Toro, C y Torres, R. Diagnóstico y evaluación del funcionamiento visual, Aljibe, 1994). Se utiliza la cartilla ETDRS para valorar agudeza visual porque mantiene un consistente número de letras por renglón, conservando una separación logarítmica entre las letras de los renglones, tanto en sentido horizontal como vertical. Este hecho es lo que le confiere a la cartilla una configuración triangular característica, además conserva una progresión logarítmica utilizando el mínimo ángulo de resolución (LogMAR) entre los renglones. (Anexo 1). Los optotipos de cada línea son de 0.1 de unidad logarítmica o 25% mayores que la línea precedente, lo cual brinda una mayor precisión y consistencia en la interpretación de los resultados; de acuerdo con lo siguiente: No percepción de luz = 3,

percepción de luz = 2.6, cuenta dedos = 2.1, 20/400 = 2, 20/200 = 1, 20/160 = 0.9, 20/125 = 0.8, 20/100 = 0.7, 20/80 = 0.6, 20/60 = 0.5, 20/50 = 0.4, 20/40 = 0.3, 20/30 = 0.2, 20/25 = 0.1 y 20/20 = 0

La percepción cromática se realiza a través de los fotorreceptores, específicamente los conos, que se dividen por el tipo de conopsina que tienen, sensibles al rojo, verde y azul, respectivamente. Dada su forma de conexión a las células bipolares y su relación 1:1 con las células ganglionares, son los responsables de la definición espacial. Esta capacidad podemos evaluarla a través del test de sensibilidad cromática de Ishihara, desarrollada por S. Ishihara en 1917, que permite diferenciar el espectro rojo-verde, con varias láminas de color, cada una contiene un círculo con puntos aleatorios en tamaño y color. Dentro del patrón existen puntos que forman un número o figura visible para personas con visión cromática normal e invisible para personas con déficit rojo-verde. En la mayoría de las neuritis ópticas el espectro rojo-verde es el más afectado. Se utilizarán las cartillas de Ishihara para valorar visión cromática utilizando las primeras 8 laminillas de forma monocular, la prueba consiste en una serie de cartas de colores, cada una de las cuales contiene círculos de puntos de colores y tamaños aleatorios. En el patrón de puntos se forma un número visible para aquellos con visión normal y difícil de ver para aquellos con un defecto de visión. Las láminas deben situarse a la distancia de trabajo de 35 cm del paciente y de manera que el plano del papel forme un ángulo con la línea visual (Anexo 2).

La sensibilidad al contraste (FSC) es la habilidad para detectar pequeños incrementos en escala de grises sobre un fondo uniforme, siendo uno de los principales factores limitantes en una gran variedad de destrezas visuales. Se utilizará la prueba Pelli-Robson a 3 metros de distancia, en pantalla LCD, de forma monocular, para valorar la sensibilidad al contraste y se cuantifica la prueba en la mejor agudeza visual que tenga. Considerando un rango normal de 1.68 a 1.84 de forma monocular. (Anexo 3)

El campo visual es la porción del espacio que el ojo es capaz de ver. El examen del campo visual permite determinar sus límites para cada ojo. El campo visual normal se extiende aproximadamente desde 60° nasales, 90° a 100° temporales, 60° superiores y 70° inferiores (Anexo 4). La mácula corresponde a 13° centrales del campo visual, y la fóvea a 3 grados centrales. El campo visual se mide mediante la campimetría, a través de un campímetro tipo Goldman ó cinético automatizado OCTOPUS; con puntos de luz que se mueven hacia dentro hasta que el observador pueda verlos. Los defectos campimétricos más comunes en las neuropatías ópticas son: Escotoma central, escotoma cecocentral y reducción concéntrica del campo periférico. Se realizará el campo visual dinámico con el campímetro automatizado Octopus® 900 spherical cupola para medir la sensibilidad luminosa diferencial en diferentes localizaciones de la retina para detectar desviaciones de los valores normales de sensibilidad. El propósito del examen campimétrico es detectar esas depresiones en estadios precoces y seguirlas a lo largo del tiempo como complemento de la revisión neuro-oftalmológica.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuritis óptica es la neuropatía óptica aguda más común en adultos jóvenes. La mayoría de los casos son idiopáticos o están asociados a esclerosis múltiple (EM), circunstancia que justifica que esta entidad sea motivo de interés y preocupación tanto de oftalmólogos como de neurólogos.

Dado que el tratamiento *gold standard* para la neuritis óptica aguda es la corticoterapia, descrito en estudios como ONTT, CHAMPS y Brusafferri 2000; todos muestran variantes en cuanto a dosis y vía de administración, concluyendo todos que el uso de los esteroides intravenosos acelera el proceso de recuperación pero pierde este efecto beneficioso con el tiempo y no ha demostrado que reduzca el riesgo de desarrollo de EM tras 2 años de seguimiento. En estudios de revisión de literatura desde 1996, analizando los distintos estudios relativos a la neuritis óptica, se sigue recomendando el no usar esteroides vía oral. El efecto terapéutico del uso de Interferón Beta-1^a fue similar en los distintos subgrupos, independientemente del tipo de lesión neurológica de partida, por lo que las conclusiones son aplicables a la neuritis óptica, que representaba el 50% del total de casos incluidos en el estudio. Estas conclusiones no son del todo sorprendentes, dado que es conocido desde hace varios años el papel positivo del interferón reduciendo la tasa de recurrencias, enlenteciendo la progresión de la EM, así como reduciendo la actividad de esta enfermedad.

Para el oftalmólogo las conclusiones del CHAMPS tienen una relevancia significativa. Es obligado la realización de una RMN ante un paciente con un primer brote de neuritis óptica, ya que además del valor predictivo de cara a desarrollo de EM previamente demostrado por el ONTT, puede hacer aconsejable el uso de interferón si aparecen lesiones cerebrales características.

En algunos pacientes no es suficiente éste tratamiento para la recuperación de la función, por lo que proponemos el uso de coadyuvantes para modular el control del flujo axoplásmico y de la exitotoxicidad por glutamato a nivel del nervio óptico, mejorando la función y disminuyendo la pérdida de axones del nervio óptico.

Siendo dentro de las enfermedades desmielinizantes, la presencia de glutamato en altas concentraciones dentro del líquido cefalorraquídeo durante los brotes, un común denominador, motivo por el cual, el uso de medicamentos que puedan regular la exitotoxicidad como la memantina, que trabaja a nivel de los receptores NMDA y la carbamacepina que modula la función de los canales de Sodio y corrientes de Calcio, una opción terapéutica como coadyuvante para el manejo de las neuritis ópticas.

La neuritis óptica tiene una incidencia de 1-5 por cada 100,000 habitantes por año a nivel mundial, variando en algunas regiones, puede afectar cualquier grupo racial pero es más común en los caucásicos y en mujeres la proporción es 2:1. Las secuelas que generalmente describen los pacientes son alteración en la percepción de colores, campo visual y la sensibilidad al contraste.

La neuritis óptica podemos clasificarla por su comportamiento clínico en típica y atípica (Tabla 1)

Características clínicas	Neuritis típica	Neuritis atípica
Lateralidad	UNILATERAL	BILATERAL
Agudeza visual	0.1 a 1 LogMAR (85% casos)	> 2LogMAR
Campo visual	Variable	Variable
Respuesta pupilar	Defecto pupilar unilateral ó bilateral asimétrico	Pupila midriática
Dolor periocular	Frecuente (movimiento)	Raro
Cefalea	Ocasional	Frecuente / Severo
Fondo de ojo	Normal (65%) Edema papila óptica (35%)	Uveítis, estrella macular, Infiltrados retinianos, edema severo de papila
Edad presentación	< 40años	<12 años y > 50 años
Mejoría visual	90% mejora a una agudeza visual entre 0.1 y .20 LogMAR	Leve mejoría hasta empeoramiento del cuadro
Secuelas	Alteraciones en sensibilidad al contraste, visión cromática, estereopsis y fotofobia.	Baja visual de leve a severa
Respuesta a esteroides	Buena	Dependiente esteroides

El manejo con esteroides retrobulbares ha sido un manejo utilizado en nuestra Institución desde 1998 (Tesis Alma R. Mata Paniagua, 1998.) en pacientes con baja visual mayor a 2 LogMAR (20/400 Snellen) con resultados alentadores.

La relevancia de este protocolo nos permite cambiar el enfoque del tratamiento y dejar la monoterapia de lado para pensar de manera global, proponiendo atender de manera simultánea la inflamación con las alteraciones del flujo axoplásmico, la exitotoxicidad y la pérdida axonal.

La necesidad de ofrecer nuevos tratamientos se ve justificada por la variabilidad en su abordaje y el gran impacto social y económico que produce esta patología ya sea aislada o como una manifestación de una enfermedad con un pronóstico menos favorable.

3) HIPÓTESIS

El uso de coadyuvantes como carbamacepina 200mg y memantina 10mg vía oral por 30 días aunado al uso de esteroides como metilprednisolona intravenosa en bolos por 5 días (1g/día) mejorará la función del nervio óptico preservando sus características anatómicas.

4) OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Valorar los efectos de los esteroides con un tratamiento coadyuvante novedoso en la recuperación de la función del nervio óptico a través de pruebas clínicas, tales como agudeza visual, prueba de sensibilidad al contraste, visión cromática, y el estudio de gabinete como el campo visual cinético o tipo goldmann.

4.2 Objetivos específicos:

- I. Evaluar la función visual a través de la agudeza visual, visión cromática, sensibilidad al contraste y campo visual.
- II. Evaluar mediante control fotográfico las características del nervio óptico, principalmente la coloración del mismo y comparar la coloración del nervio a través de una prueba colorimétrica.
- III. Establecer una terapia completa para el tratamiento de rutina de la neuritis óptica dentro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
- IV. Analizar las características demográficas, factores de éxito o fracaso de la terapia y eventos clínicos de los pacientes con neurítis óptica.

5) JUSTIFICACIÓN

Existe basta evidencia que nos muestra la disfunción axonal de las células ganglionares y su degeneración antes que la pérdida de células ganglionares en distintas patologías del nervio óptico (Howell et al.,2007; Buckingham et al.,2008; Soto et al.,2008).

La apoptosis de las células ganglionares es cuando su axón sufre la pérdida de su recubrimiento o pierde su conexión a su sitio de relevo, siendo el núcleo pre-tectal y el cuerpo geniculado sus principales conexiones. Los pasos involucrados en la apoptosis de las células ganglionares ocurre dentro de horas y/o días, donde se tiene un periodo de ventana para permitir el uso de agentes neuroprotectivos (Danesh-Meyer, 2009).

Existe cierta plasticidad en la remodelación estructural de los axones, con acumulación de las organelas y obstrucción del flujo axonal. (Anderson and Hendrickson, 1974; Minckler et al., 1976; Quigley and Addicks, 1980; Morrison et al.,1997). Algunos de los mecanismos potenciales para los efectos neuroprotectores son, la regulación positiva del factor neurotrófico derivado de cerebro en las células ganglionares de la retina, la modulación de la función de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la activación de las vías de señalización de supervivencia y genes anti-apoptóticos.(Gao H, 2002; Lai RK et al. 2002; Wheeler 1999; Dong C-J, 2008.)

La exitotoxicidad a través de las concentraciones excesivas de glutamato y la estimulación de sus receptores (NMDA), tiene un gran papel en varias enfermedades neurodegenerativas.

Concentraciones elevadas de glutamato se han reportado en líquido cefalorraquídeo en diversas patologías, en vítreo en glaucoma y vesículas ectópicas de glutamato en células ganglionares en patología del nervio óptico .

La memantina es un receptor antagonista de los receptores NMDA abierto, que ha mostrado sus propiedades neuroprotectoras en infinidad de estudios clínicos y modelos animales. Sin embargo, la memantina no ha mostrado en varios de estos estudios una mejoría clínica evidente, salvo en procesos degenerativos como la demencia por Alzheimer y algunos casos de neuropatías a grandes dosis.

El uso de un antagonista no selectivo de los receptores NMDA, como la memantina en casos de neuritis óptica típica, isquémica anterior no arterítica, demuestra que la recuperación visual es similar a esteroides con el único beneficio que no hay pérdida axonal, a través de OCT del nervio óptico (Esfahani, 2012.)

La carbamacepina, clásico modulador de los canales de Na⁺, sobre todo en actividad anormal, como la neuritis, neuralgia y la actividad epiléptica; es nuestro factor complemento de la memantina.

La memantina bloquea los receptores NMDA modulando la actividad de glutamato, funcionando contra la excitotoxicidad, la carbamacepina regula la despolarización de los canales Na⁺, ofrecen juntos, en teoría, una sinergia importante para modular la disfunción del nervio óptico, sin desproteger de los beneficios de los esteroides para controlar la inflamación y la respuesta inmunológica.

6) METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio

Estudio original, de serie de casos control, prospectivo, transversal e intervencional.

6.2 Ubicación Temporal y Espacial

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Agosto a Diciembre del 2014.

6.3 Población y muestra

Se recibirá a todo paciente con diagnóstico de Neuritis óptica sin tratamiento alguno, que acuda a la consulta del servicio de Neuro-Oftalmología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo comprendido de Agosto a Diciembre del 2014.

6.4 Criterios de selección de la muestra:

- Inclusión:
 - Pacientes de cualquier edad y sexo que acudan a consulta de Neuro-oftalmología del INNN con diagnóstico de Neuritis óptica
 - Sin tratamiento médico previo
 - Sexo indistinto
 - Que este de acuerdo en participar en el protocolo

- Exclusión:
 - Pacientes con neuritis óptica recurrente
 - Pacientes que hayan recibido tratamiento médico previo
 - Pacientes con neuropatía óptica traumática
 - Pacientes que rechacen participar en el protocolo

- Eliminación:
 - Pacientes que no acudan a consultas de seguimiento
 - Pacientes con sospecha de Neuromielitis Óptica

Se reclutarán a todos los pacientes con Neuritis óptica que lleguen a nuestro servicio, dentro del periodo antes mencionado y que cumplan con los criterios de selección teniendo una muestra mínima de 30 pacientes.

Se realizarán dos grupos de 15 pacientes cada uno, el grupo control recibirá tratamiento con solo esteroides en el esquema tradicional y el grupo control, que recibirá el tratamiento coadyuante (Op. Cit.)

6.5 Variables

Variables independientes:

- Edad
- Género
- Tiempo de evolución

Variables dependientes:

- Agudeza visual
- Percepción cromática
- Sensibilidad al contraste
- Campimetría visual
- Características del nervio óptico

6.6 Análisis estadístico

Se realizará un análisis estadístico T-test a través del software Graphpad Prism.

6.7 Procedimiento

En todas sus revisiones, serán valorados por un mismo explorador y se recabaron datos epidemiológicos, además en todas sus visitas se les realizará:

- Agudeza visual con la cartilla ETDRS.
 - Percepción cromática
 - Sensibilidad al contraste
 - Campo visual dinámico
 - Exploración oftalmológica con revisión de nervio óptico y registro fotográfico:
 - Se realizará una funduscopía bajo midriasis farmacológica y se realizará registro fotográfico de ambos ojos del paciente en la lámpara de hendidura
-
- El uso de los 5 bolos de corticoterapia (1000 mg I.V. QD por 5 días) diluido en 250ml sol salina a pasar en 60 minutos de manera ambulatoria.
 - Pacientes con agudeza visual menor a 2 LogMAR (20/400 Snellen) se les aplica inyección retrobulbar de Metilprednisolona 40mg/ml con Jeringa de 3ml y aguja 22G x 1 1/4" (0.7 x 30mm) (negra).
 - El tratamiento vía oral coadyuvante consta de: carbamacepina (100mg VO BID por un mes) y memantina (10mg VO BID por un mes).

Se llevará a cabo un registro por escrito en una bitácora, la evolución de cada uno de éstos pacientes en su primera revisión, a la semana, al mes y a los 3 meses, anotando en cada uno, los parámetros antes mencionados. Se realizará una base de datos para su ulterior análisis.

7) **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Todos los procedimientos propuestos en esta investigación cumplen con los principios básicos científicos aceptados en las declaraciones sobre investigación biomédica en seres humanos de Helsinki II.

Los datos personales estarán protegidos y no se cederán a terceros bajo ninguna circunstancia. A todos los pacientes antes de incluirlos recibirán un consentimiento informado por parte del médico participante.

8) **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

A. Aporte financiero

No existirá ningún costo de la consulta neuro-oftalmológica ni del campo visual proporcionados a los pacientes incluidos en este protocolo

B. Recursos con los que se cuenta:

- Humanos:
 - Médico residente de segundo año del servicio de Neuro-oftalmología

- Equipo:
 - Cartilla LogMAR con retroiluminación
 - Cartillas de Ishihara
 - Prueba de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson) en pantalla LED 14"
 - Campímetro automatizado OCTOPUS 800.
 - Lámpara de hendidura BQ 900 con iluminación LED y Sistema de Imagen IM 900 (Haag-Streit)

C. Recursos a solicitar:

- 5 bolos Metilprednisolona 1g (1xdía) en 250ml sol salina 0.9%.

- Carbamacepina 200mg:
 - Se otorgará de manera gratuita, siendo donación de muestra médica de Carbazina de Psicofarma en tabletas de 200mg.

- Memantina 10mg:
 - De igual forma será gratuita, siendo donación de muestra médica de Eutebrol de Asofarma en tabletas de 10mg.

D. Análisis del costo del paciente:

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4
Consulta	15	39	116	294
Campo Visual	19	48	145	378
x 4 días	112	380	1132	1968
Memantina 30 U	\$420.00	\$420.00	\$420.00	\$420.00
Carbamacepina	\$60.00	\$60.00	\$60.00	\$60.00
5 Bolos esteroide	PENDIENTE	PENDIENTE	PENDIENTE	PENDIENTE
TOTAL	PENDIENTE	PENDIENTE	PENDIENTE	PENDIENTE

9) **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDADES	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Recolección información							
Elaboración y aprobación del protocolo							
Recolección de pacientes y datos crudos							
Análisis datos							
Presentación del 100% tesis							

10) RESULTADOS QUE SE ESPERAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO).

Esperamos encontrar recuperación no sólo en la agudeza visual, sino en la sensibilidad al contraste y en la percepción cromática, siendo estas últimas dos, las principales secuelas de la neuritis óptica aún con tratamiento esteroideo.

En estudios anteriores (Esfahani, 2012) se ha demostrado de la memantina ayuda a conservar el borde neuroretiniano, esto se traduce en menor pérdida de fibras nerviosas, por lo que el control fotográfico de la cabeza del nervio óptico es fundamental en cada revisión y evaluar tanto el borde neuroretiniano como su coloración.

Por medio de este estudio queremos proponer un tratamiento coadyuvante que en caso de ser favorable, se instaure como manejo de rutina, para la preservar la mayor función del nervio a un costo accesible.

A diferencia de algunos tratamientos que se utilizan para el control de la neuritis óptica, como el uso del Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, un tipo de proteína que se une al receptor CD20 de los linfocitos B, provocando su apoptosis. Mejorando las condiciones inmunológicas del padecimiento actual y así preservando función del nervio óptico. Siendo uno de los grandes inconvenientes su alto costo por terapia. Otro tratamiento que muestra beneficios importantes es el uso del Interferón- β , que muestran en general, mejoría en las condiciones desmielinizantes donde se presentan las neuropatías atípicas, también el costo por terapia es alto y no todo paciente es posible candidato (Suhs, 2012).

11) SATISFACCIÓN DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

El manejo de la neuritis óptica ha sido de relevancia para la Secretaría de Salud por la alta discapacidad que esta patología puede llegar a producir. Ofrecer un tratamiento coadyuvante, con medicamentos de fácil acceso y posología, para preservar la función visual en todas sus características a un costo accesible después de una neuritis óptica, satisface una necesidad de la salud en disminuir la prevalencia de una población con baja visual, disminuyendo los costos a nivel nacional de perder una persona económicamente activa.

12) MENCIONE QUE APORTARÁ EL DESARROLLO DEL TRABAJO A LA COMPRENSIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO A LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

El desarrollo de este protocolo nos ofrece un tratamiento dirigido a uno de los órganos y sistemas de los sentidos, siendo el II nervio craneal (nervio óptico) el objetivo de este protocolo.

13) REFERENCIAS

1. Gao H, Qiao X, Cantor LB, et al. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:797-803.
2. Lai RK, Chun T, Hasson D, et al. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Vis Neurosci*. 2002;19:175-185
3. Fu and Sretavan. Ectopic Vesicular Glutamate Release in glaucoma. *J Neurosci*, November 7, 2012 – 32 (45): 15859-15876.
4. Dominguez Moreno R. et al. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev Fac Med UNAM*. Vol.55, N° 5. Sept-Oct 2012: 26-35.
5. Kurt-Wolfram Sühs et al. Interferon-Beta in optic neuritis. *PLOS ONE*. Vol 7, Issue 12. December 2012, e51645: 1-7.
6. Porrás-Betancourt M. Esclerosis Múltiple, Artículo de revisión. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(1):57-66.
7. Julien Ratelade & A.S. Verkman. Neuromyelitis óptica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanism and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012 September; 44(9): 1519-1530.
8. Lee D, Kim K-Y, Noh YH et al. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-Induced Oxidative Stress and preserves mitochondrial transcription factor A in ischemic retinal injury. *PLOS ONE* 7(10): e47098.
9. D Nguyen *et al*. *Cell Death and Disease* (2011) 2,e240; doi:10.1038/cddis. 2011.117
10. P. A. Williams *et al*. Opa-1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity. *Brain* 2012; 135; 493-505. Doi:10.1093/brain/awr330.
11. Pampliega et al. Increased expression of cystine/glutamate antiporter in multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation* 2011. 8 :63: pp 1-12.

12. Emanuela Colombo & Cinthia Farina. The astrocyte path to neurodegeneration. *Cell Cycle* 11:12, 2225-2226; June 15, 2012.
13. E. Bo Yang, Donald C. Hood, Chris Rodarte, et al. Improvement in Conduction Velocity after Optic Neuritis Measured with the Multifocal VEP. *IOVS*, Feb 2007, Vol.48. No.2: 692-698.
14. Giulia Mascioli, Simone Salvolini *et al.* Functional MRI examination of visual pathways in patients with Unilateral Optic Neuritis. *Radiology Research and Practice*; Vol. 2012, ID:265306.
15. Mohammad Riazi Esfahani *et al.* Memantine Treatment in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Ophthalmology* 2011; 23 (1): 11-20.
16. Neville N. Osborne. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87: 450-454.
17. Mohammad Riazi Esfahani *et al.* Memantine for axonal loss of optic neuritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2012) 250: 863-869.
18. Zahra Aalami-Harandi, Asfaneh Gholami, Mohammad Riazi Esfahani *et al.* Efficacy of memantine in acute Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy. *Iranian Journal of Ophthalmology.* 2008; Vol. 20 (3): 39-44

4) APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Siguiete hoja)



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"

Inurgentes Sur 3877, Col. La Fama CP14260 Tel. 56063822

DEPARTAMENTO DE NEURO-OFTALMOLOGÍA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROCEDIMIENTO: PROTOCOLO "MANEJO COADYUVANTE EN LA NEURITIS ÓPTICA"

FECHA: _____ # EXP: _____

NOMBRE: _____

CLAVE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____

DIAGNOSTICO: _____

MEDICO TITULAR DEL PROTOCOLO: DR. DIEGO ROMERO CANO

NOMBRE DEL FAMILIAR Y RESPONSABLE: _____

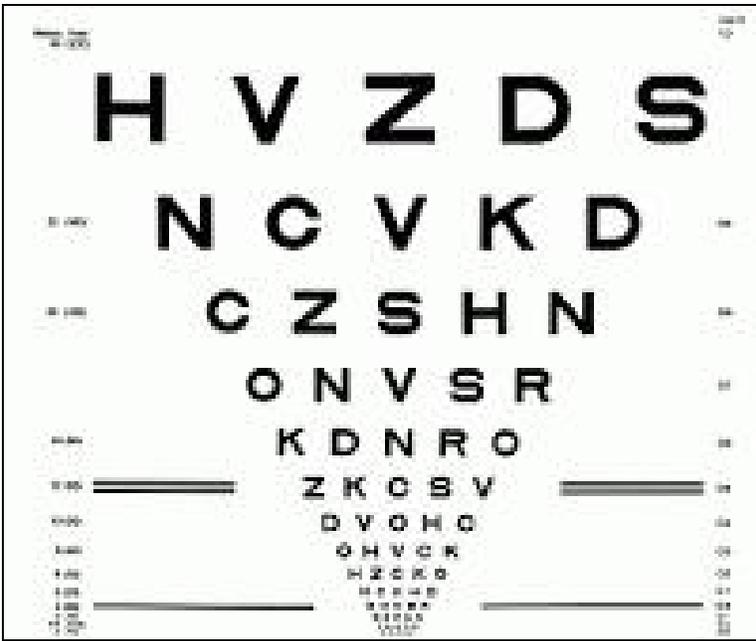
DOMICILIO: _____

Autorizo plenamente a los médicos encargados de su atención, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, para llevar a cabo el tratamiento médico y quirúrgico de su enfermedad, realizar las investigaciones que se encuentran indicadas, para el diagnóstico de su enfermedad, aceptando de antemano los posibles riesgos que dicho procedimiento implican, estudio necropsico en caso necesario, comprometiéndose además a someterse a todas las disposiciones contenidas en el libro de regimientos de la Institución.

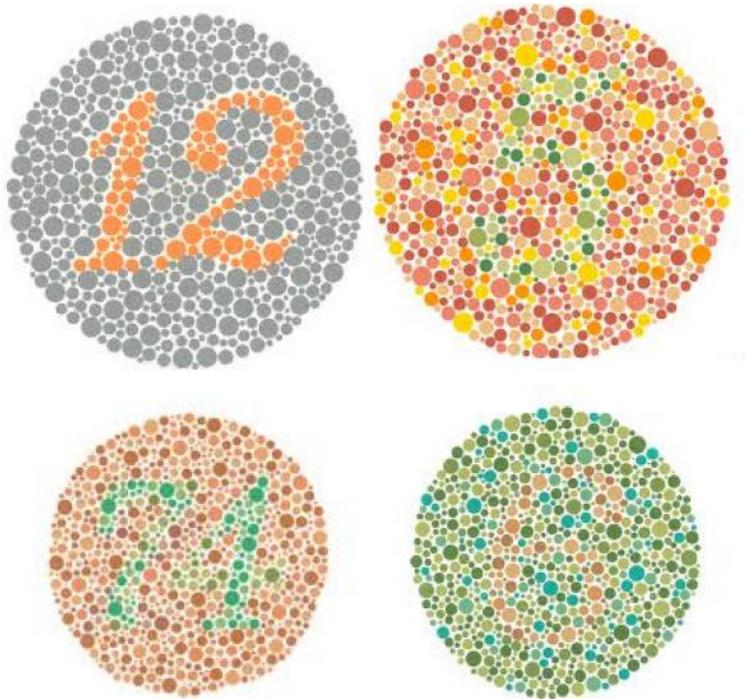
PACIENTE

FAMILIAR RESPONSABLE

15) APÉNDICE 2: OTROS CRITERIOS DE ACUERDO AL TIPO DE ESTUDIO



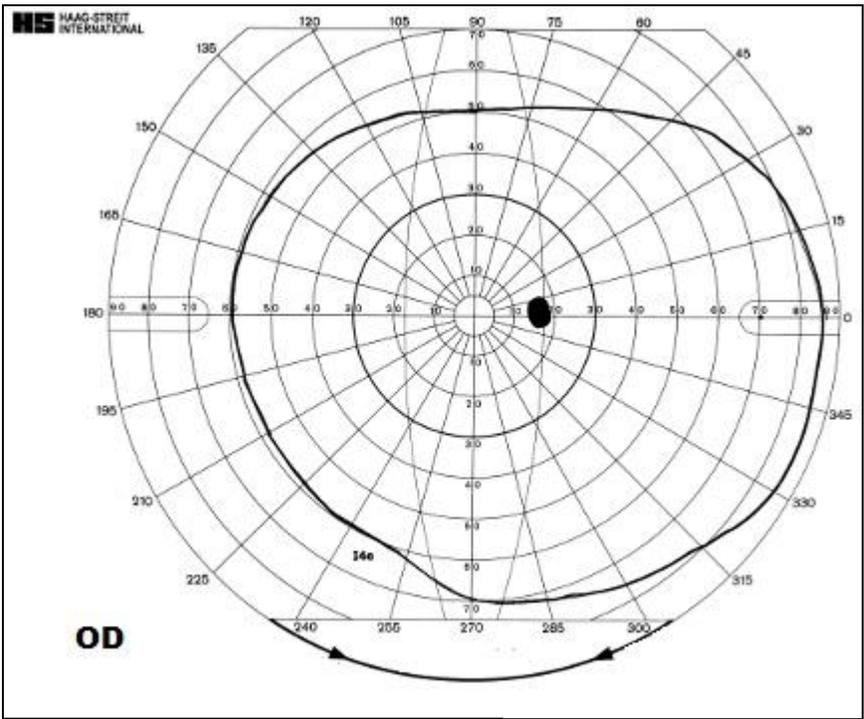
ANEXO 1: CARTILLA



ANEXO 2: TABLAS



ANEXO 3: CARTILLA



ANEXO 4: CAMPO VISUAL

16) ETAPAS EN QUE PROGRAMA SU INVESTIGACION (NUMERO DE ETAPAS QUE USTED CONSIDERE INTERVIENEN EN SU PROYECTO):

1a.	ESCRITO DEL PROTOCOLO	70%
2a.	DEARROLLO DEL PROTOCOLO	25%
3a.	ANALISIS ESTADÍSTICO	14%
4ª.	ENTREGA DE RESULTADOS	1%
		100 %

FECHA DE INICIO PROGRAMADA: JULIO 2014

FECHA DE INICIO REAL: AGOSTO 2014

FECHA DE TERMINACIÓN PROGRAMADA: DICIEMBRE 2014

FECHA DE TERMINACIÓN REAL:

MES

AÑO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C. P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
<http://www.innn.salud.gob.mx>

México, D. F., a

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA,
PRESENTE.

A fin de cumplir con lo que exige la Ley General de Salud de México, y el Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, envío a usted:

El protocolo titulado **“MANEJO COADYUVANTE EN LA NEURITIS ÓPTICA DESMELINIZANTE”**, elaborado de acuerdo al formato oficial, firmado por todos los autores. Original y cuatro copias.

1. El formato de identificación del ámbito de estudio del protocolo.

Para su evaluación de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente “el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”, en lo cual se basará la aprobación, en cuyo caso el investigador principal se encargará de la dirección técnica del estudio y tendrá las siguientes atribuciones; cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y solicitar autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética y bioseguridad, documentar y registrar todos los datos generados durante el estudio en el expediente clínico y su propio archivo sobre el estudio, elaborar y presentar los informes parciales trimestrales y finales de la investigación y comprometerse en generar un producto científico.

ATENTAMENTE

Nombre y firma del Investigador Principal

FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO DE LOS PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título del proyecto:

1) Mencione cual es la vinculación de su proyecto de investigación con las líneas de avance médico actual y futuro:

El manejo de la neuritis óptica actualmente se basa en la corticoterapia, en la mayoría de los casos los pacientes con neuritis óptica típica, recuperan agudeza visual casi a su estado previo a la neuritis, pero la principal queja de los pacientes es la baja en la sensibilidad al contraste y la alteración a la percepción de colores, este protocolo ofrece un manejo coadyuvante, es decir, politerapia para controlar a distintos niveles la neuritis, utilizando neuromoduladores que regulan la función del nervio óptico sin dejar de utilizar los esteroides, brindando así, una terapia completa para una patología que si bien no compromete la vida, es malo para la función.

2) Mencione el vínculo de su proyecto con las líneas de interés nacional:

Las principales líneas de interés nacional, es proteger la vida y recuperar la función en cualquier patología, ofreciendo un tratamiento completo para prevenir la discapacidad es de suma importancia, ya que se ofrece un tratamiento con medicamentos de distribución nacional y de fácil acceso a la población.

3) Diga como se vincula su investigación con las líneas de interés para la Secretaría de Salud:

La pérdida visual, es la discapacidad sensitiva más sensible y costosa que puede presentar un paciente, ofreciendo un tratamiento coadyuvante que nos ayude a recuperar la plenitud visual ofrece un estándar de calidad para la secretaría de salud, reincorporando al paciente con neuritis óptica a su actividad laboral.

4) Diga cómo se vincula su proyecto con las líneas de interés para el Instituto:

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía demostrando la vanguardia en el diagnóstico Y tratamiento de la patología neurológica a nivel nacional, con este manejo coadyuvante marcaría la pauta para el manejo de la neuritis óptica a nivel nacional.

5) Mencione cuales son las líneas de investigación de interés para usted mismo:

Mi interés en realizar este protocolo es participar en las investigaciones clínicas que realiza el instituto, para presentaciones en congresos y posible publicación a nivel nacional y/o internacional.

Fecha: 18/07/2014

Firma del investigador: