



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS

ACUAPORINA -4 (Ab-AQP4) EN PACIENTES

CON MIASTENIA GRAVIS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEUROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. BELÉN MEDINA MANRIQUE

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. GIL PLAYAS PÉREZ

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



CIUDAD UNIVERSITARIA; CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS

ACUAPORINA -4 (Ab-AQP4) EN PACIENTES

CON MIASTENIA GRAVIS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEUROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. BELÉN MEDINA MANRIQUE

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. GIL PLAYAS PÉREZ

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



CIUDAD UNIVERSITARIA; CIUDAD DE MÉXICO 2019



Dra. Rocío Natalia Gómez López
Jefe del Departamento de Enseñanza de Posgrado
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Gil Playas Pérez
Director Clínica Desmielinizante / Tutor de Tesis
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dra. Ana Luisa Velasco Monroy
Jefa del Servicio de Neurología Clínica
Profesor Titular del curso de Neurología Clínica
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

➤ DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mis padres, que a lo largo de mi recorrido profesional me han acompañado y apoyado incondicionalmente en este camino de retos profesionales.

Doy gracias a las familias que han abierto sus corazones para poder realizar este estudio y así lograr un mínimo avance a través de la investigación.

A todo el personal del servicio de Neurología

Agradezco al Dr. Gil Playas Pérez

A todos; muchas gracias, pues en el momento en que las palabras suficientes para expresar lo que el alma desea, rebasan los sentimiento, simplemente queda decir aquello que por su significado extenso y sin límites es: GRACIAS!!!!!!

➤ INDICE

1. Dedicatorias y Agradecimientos.....	3
2. Índice.....	4
3. Resumen.....	6
4. Antecedentes.....	7
5. Marco teórico.....	8
6. Planteamiento del problema.....	33
7. Justificación.....	34
8. Hipótesis.....	35
9. Objetivos.....	36
10. Metodología.....	37
10.1 Población y muestra.....	37
10.2 Criterios.....	37
10.3 Variables.....	38
10.4 Procedimientos.....	39
10.5 Análisis estadístico.....	40
10.6 Aspectos Éticos y de Bioseguridad.....	40
10.7 Relevancia y expectativas.....	40
10.8 Recursos Disponibles.....	41
10.9 Recursos a solicitar.....	41

11. Resultados.....	42
12. Discusión.....	55
13. Conclusiones.....	58
14. Referencias.....	59
15. Anexos.....	63
15.1 Carta de aceptación por el comité de ética e investigación.....	63
15.2 Hoja de recolección de datos.....	64

➤ Resumen

Título: Determinación de Anticuerpo Acuaporina-4 (Ab-AQP4) en pacientes con Miastenia Gravis.

Antecedentes: Miastenia gravis es una enfermedad mediada por anticuerpos que afectan a la unión neuromuscular en específico los receptores de acetil colina. Existen enfermedades equivalentes de tipo desmielinizantes como: Neuromielitis óptica la cual presenta como base fisiopatológica anticuerpos contra acuaporina 4 (Ab-AQP4). Existen subclases de pacientes con miastenia gravis asocian a la presencia de timomas y que cursan con niveles elevados de acuaporinas, a pesar de ser entidades diferentes se piensa que dichos anticuerpos (células T-cooperadoras y citotóxicas) intervienen en la eliminación del tumor. Este nuevo hallazgo orienta a profundizar sobre la presencia de dicho marcador y sus posibles asociaciones para nuevos blancos terapéuticos ya que forma parte de otras manifestaciones autoinmunes.

Objetivo General: Determinar los niveles de Aquaporina-4 (AQP-4) en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis con y sin la presencia de timoma. **Objetivos específicos:** Correlacionar con las posibles variables de asociación, describir las principales variables demográficas y cuantificar los valores de dichos anticuerpos. **Metodología:** Estudio observacional retrospectivo y analítico de los expedientes de la clínica de nervio y músculo con diagnóstico de Miastenia Gravis. **Resultados:** Se evaluaron 35 expedientes de la clínica de nervio y musculo en el servicio de Neurología y Neurocirugía. Las características demográficas incluyendo maniobras basales y confusoras del presente estudio de investigación se analizaron para las variables de distribución libre mediante: mediana y rango intercuartil (25 - 75). **Conclusiones:** En el presente estudio se encontró que no existe información clínica ni estadísticamente significativa para sustentar una posible correlación de la presencia de anticuerpos AQP-4 en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis. Se sugiere solicitar en futuros protocolos de investigación niveles Ac AQP-4 antes y después de la timentomía ya que este puede ser un factor para el cambio de respuesta autoinmune a lo largo de la evolución en la enfermedad.

Palabras clave: Miastenia Gravis / Aquaporina-4 (AQP-4) / Neuromielitis Óptica (NMO)

➤ Antecedentes:

AQUAPORINAS

Las acuaporinas (AQP) son una familia de canales de agua transmembrana que funcionan como reguladores del flujo de agua intracelular e intercelular. Hasta la fecha, se han caracterizado trece AQPs, que se distribuyen ampliamente en distintos tipos específicos de células en diversos órganos y tejidos del cuerpo humano. Poseen cuatro monómeros AQP, cada uno de los cuales consta de seis hélices alfa que se extienden por la membrana y tienen un poro central que transportan agua, se ensamblan para formar tetrámeros y forman las unidades funcionales de la membrana. Las acuaporinas facilitan el transporte de agua osmótica a través de las membranas plasmáticas y, por lo tanto, el movimiento del fluido transcelular. Las funciones celulares de las acuaporinas están reguladas por modificaciones postraduccionales, por ejemplo: fosforilación, ubiquitinación, glicosilación, distribución subcelular, degradación e interacciones de proteínas. La comprensión de los mecanismos moleculares responsables del tráfico y la síntesis regulados de la acuaporina está demostrando ser fundamental para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas o biomarcadores de diagnóstico y pronóstico confiables.

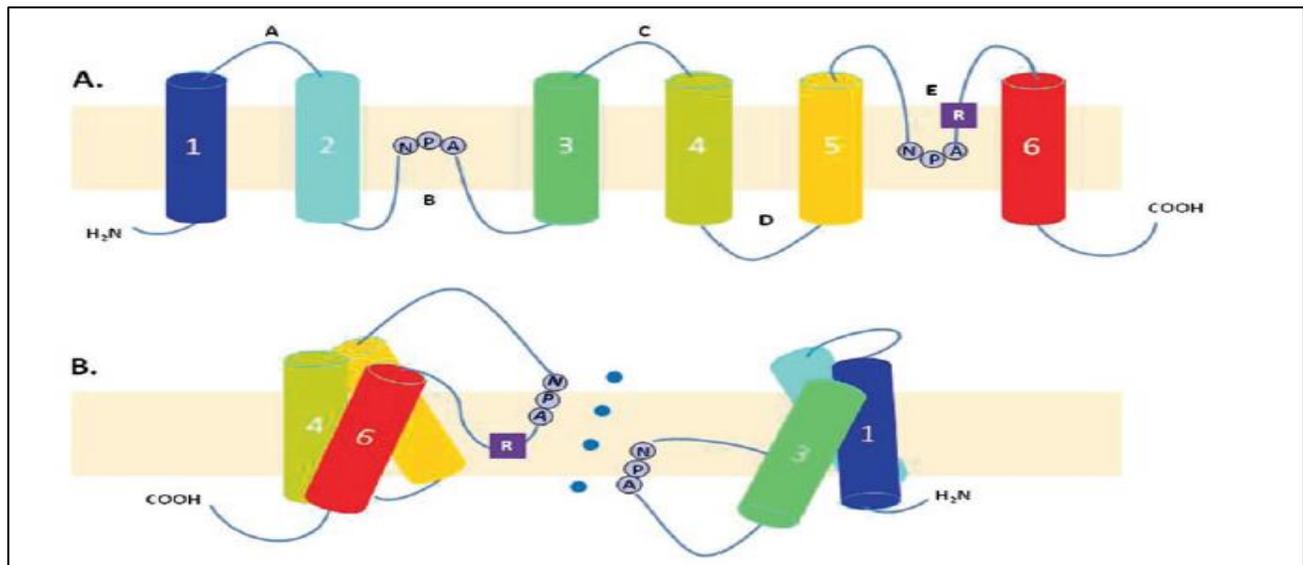


Figura 1: Biología molecular de las acuaporinas

➤ Marco Teórico

Miastenia Gravis

Miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se produce por el bloqueo postsináptico de la placa neuromuscular, a través de autoanticuerpos que se unen a los Receptores de Acetilcolina (RACH) o a moléculas de la membrana postsináptica (funcionalmente relacionadas con la unión neuromuscular); lo que genera fatiga y debilidad muscular localizada o generalizada, a predominio proximal y de curso fluctuante.

Fisiopatología: Se asume que una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir con la tolerancia tanto de las células B como las células T en el timo, lo que ocasiona una respuesta intensa contra los RACH. Quizá uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células mioides en las glándulas tímicas que expresan en su superficie RACH; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta disregulación se desconoce; aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana.

Los RACH se encuentran en la membrana muscular post-sináptica, estos requieren de la unión de la proteína derivada de la motoneurona a la lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4 (LRP4), que es el receptor de agrin, lo que activa la tirosina quinasa músculo específico (MuSK), en la cual también intervienen otras proteínas como la rapsin.

En la Miastenia Gravis se pueden encontrar anomalías tímicas (hiperplasia y timoma); en estos centros germinales las células B generarían los anticuerpos principalmente contra la región más inmunogénica de los RACH, que son las unidades alfa. Estos anticuerpos son de varias subclases pero predominan los de tipo IgG3 (anticuerpo específico de los RACH) y los IgG1 (generador de la fijación de complemento) que interfieren con la transmisión neuromuscular, generando tres mecanismos: 1.- Bloquean la unión de la acetilcolina con su receptor o inhibe la apertura de los canales iónicos, 2.- Generan la formación de complejos de ataque de membrana, 3.- Incrementan la endocitosis y degradación del receptor de acetilcolina; estos dos últimos mecanismos conducen a su vez al daño de la membrana post-sináptica, la remodelación de los receptores y la remoción de proteínas asociadas a los RACH. A pesar de ello, un 12 a 26% de los pacientes con MG generalizada tienen anticuerpos anti RACH negativos, existiendo otros anticuerpos como los anticuerpos anti-MuSK (IgG4) no fijador de complemento que bloquea la transmisión neuromuscular interfiriendo en la interacción de la LRP4/MuSK; estos anticuerpos se unen a un epítipo estructural en el primer dominio similar a Ig de MuSK y de esa manera evitan la unión entre MuSK y LRP4, además inhiben la fosforilación de MuSK estimulada por agrin y no tienen efecto directo sobre MuSK o su internalización. Recientemente se han descrito anticuerpos anti LRP4 tipo IgG1, que tienen el potencial de inhibir la interacción de la proteína derivada de la motoneurona agrin y la porción extracelular de la LRP4 activador directo de MuSK. Los mecanismos por los cuales los anticuerpos anti LRP4 producen esta patología involucran al sistema de complemento y la disminución o bloqueo de la señalización del complejo agrin/LRP4/MuSK; estos mecanismos alterarían el desarrollo embrionario de la unión neuromuscular como también el mantenimiento

de la sinapsis postnatal lo que conduce a una menor estabilidad de la unión neuromuscular y distribución más dispersa de los RACH, lo que interfiere con su interacción con la acetilcolina.

Factores medio ambientales: Se ha propuesto que factores como la exposición a ciertos fármacos, contaminación y patógenos podría incrementar el riesgo de enfermedades autoinmunes.

En el contexto de la MG los agentes infecciosos, principalmente las infecciones víricas (virus de Epstein Barr, citomegalovirus y el virus del Nilo) se asocian a patologías tímicas y posiblemente son los detonantes de los síntomas de la MG; sin embargo es difícil vincular la MG con una infección vírica en particular.

Factores hereditarios: Estudios demuestran la presencia de diferentes antígenos leucocitarios en los subgrupos de MG; en aquellos de inicio temprano se ha identificado los HLA-DR3 y HLA-B8, y en los de inicio tardío los HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1; además cerca del 3-5% de los pacientes tendrá un miembro de su familia con MG o con otras patologías autoinmunes como los trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, etc.

En conclusión el inicio de la enfermedad no está definido claramente y se asociarían varios factores predisponentes y ambientales; dentro de ellos la susceptibilidad genética, la implicancia de los microARNs y la influencia de las hormonas sexuales.

Clasificación: Dependiendo de los autores se puede clasificar en base a la edad:

Miastenia pediátrica = 1) Miastenia neonatal transitoria, 2) Síndromes miasténicos congénitos y 3) Miastenia gravis juvenil que se presenta antes de los 19 años de edad.

Miastenia en el adulto = Teniendo en cuenta la edad, los mecanismos autoinmunes (anticuerpos presentes) y el estado del timo se puede dividir la MG en subgrupos (Tabla 1).

Subgrupos de MG	Anticuerpos	Edad de inicio	Timo
MG de inicio temprano	Receptor de Acetilcolina	Menor de 50 a.	Frecuente: Hiperplasia tímica
MG de inicio tardío	Receptor de Acetilcolina	Mayor de 50 a.	Frecuente: Atrofia tímica
MG con timoma	Receptor de Acetilcolina	Variable	Linfoepitelioma
MG anti MuSK	Kinasa de Músculo específico	Variable	Normal
MG LRP4 positiva	LRP4	Variable	Normal
Seronegativa	No detectado	Variable	Variable
MG ocular	Variable	Variable	Variable

Tabla 1: Clasificación de Miastenia Gravis según anticuerpos y edad de inicio.

Osserman permite hacer una clasificación clínica (Tabla 2)

Tipo	Características
I	Miastenia ocular pura limitada a los músculos externos del ojo y el párpado (Cualquier debilidad de músculos oculares, puede haber debilidad para el cierre palpebral).
II	Miastenia generalizada leve (debilidad ligera en músculos distintos a los oculares, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos)
III	Miastenia generalizada moderado (Debilidad moderada en músculos distintos a los oculares, puede existir debilidad de cualquier grado en los músculos oculares).
IV	Miastenia generalizada severa, con debilidad intensa en músculos distintos a los oculares, puede existir debilidad de cualquier grado en los músculos oculares.
V	Intubación con o sin ventilación mecánica, excepto al utilizarse durante el tratamiento posquirúrgico de rutina. El uso de una sonda para alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IVb.
La clasificación II a IV tiene dos subgrupos	
A	Compromiso a predominio de músculos de extremidades, axiales o ambos, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos.
B	Afectación predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos, también puede existir afectación menor o idéntica de músculos de extremidades, axiales o ambos.

Tomado y modificado de Principios de Neurología. Adams y Victor Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Tabla 2: Clasificación de Osserman de la Miastenia Gravis.

Cuadro clínico: La fluctuación en la debilidad muscular y la fatigabilidad son el rasgo característico, aunque no universal en esta enfermedad.

En la MG con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina la edad de inicio tiene un patrón bimodal, distinguiéndose las de inicio temprano en menores de 50 años y los de inicio tardío en mayores de 50 años.

La miastenia ocular representa del 15- 25%, se caracteriza por síntomas confinados a los músculos oculares como la ptosis palpebral, diplopía o la combinación de ambos, la ptosis puede ser unilateral o bilateral siendo esta en muchos casos asimétrica. Cuando estos síntomas permanecen aislados por aproximadamente dos a tres años la probabilidad de generalización es rara.

La MG afecta ciertos grupos musculares y producir debilidad de la zona afectada como: musculatura facial, disfagia, fatiga para masticar, hablar, voz nasal o hipofónica. La debilidad cervical afecta predominantemente músculos flexores, lo que podría generar caída de la cabeza y dolor. La debilidad bulbar puede generar disnea, ortopnea por compromiso de músculos respiratorios incluido el diafragma, estos casos son más frecuente en pacientes adultos mayores. La debilidad en extremidades puede presentarse asociada o no al compromiso bulbar u ocular; es simétrico a predominio proximal, y en ocasiones no reportado por el paciente, pero evidenciado en el examen físico luego de maniobras de fatigabilidad; en raras ocasiones la debilidad es distal y puede ser el primer y único signo de la enfermedad originando la “mano miasténica” descrita por Janssen.

Existen diferencias clínicas en los subgrupos de MG dependiendo de los anticuerpos; sin embargo en algunas ocasiones los síntomas podrían superponerse. El grupo de pacientes con anticuerpos anti-MuSK desarrollan una enfermedad más severas ya que en la mayoría de casos afectan principalmente músculos bulbares y respiratorios, aunque se han reportado

casos aislados oligomono sintomáticos con compromiso sólo de músculos oculares, disfagia aislada, disnea y debilidad de músculos de cuello. La sintomatología de los pacientes anti-LPR4 es similar a la descrita en pacientes anti-MuSK.

Las crisis se presentan en un 15-30% de pacientes con MG, sobre todo en los 2 a 3 primeros años del diagnóstico; sin embargo, puede presentarse en cualquier momento de la enfermedad y pueden ser precipitadas por el empleo de fármacos (Tabla 3), el embarazo, las cirugías, fiebre, infecciones, etc.

Grupo Farmacológico	Fármacos
Antibióticos	Aminoglucosidos Quinolonas Macrólidos
Antiepilépticos	Fenitoína Carbamazepina
Antipsicóticos	Clorpromazina Proclorperazina
Fármacos cardiovasculares	Beta bloqueadores Bloqueadores de canales de calcio Lidocaina y procainamida
Bloqueadores neuromusculares	Succinilcolina
Relajantes musculares	Benzodiacepinas Baclofeno
Otros	Contrastes iodados Sulfato de Magnesio Carbonato de litio Corticoides

Tabla 3: Fármacos que pueden exacerbar los síntomas de la Miastenia Gravis.

Diagnóstico: El diagnóstico de la MG se basa en la sospecha clínica (historia clínica y examen neurológico) y la positividad de un test: anticuerpos específicos, test neurofisiológicos o la prueba farmacológica; sin embargo, en casos de miastenia ocular o MG leve los exámenes auxiliares pueden resultar negativos y la prueba terapéutica con respuesta favorable apoya el diagnóstico de esta enfermedad.

El examen neurológico se orientado a buscar fatigabilidad con maniobras de ciertos grupos musculares (Tabla 4).

Maniobras de fatigabilidad clínica	Manifestaciones
Agotamiento palpebral (mirada sostenida hacia arriba por 30 a 60 segundos).	Acentuación de la ptosis y debilidad del recto interno.
Abducción de extremidades superiores sostenida (2 minutos).	El paciente no puede elevar los brazos hacia arriba, o debilidad objetivada con tareas manuales.
Elevación sostenida de miembros inferiores en decúbito dorsal (90 segundos)	El paciente no puede mantener los miembros inferiores elevados por mucho tiempo.
Levantarse repetidas veces de la silla sin usar los brazos (20 veces).	Fatiga después de varios intentos.
Contar hasta 50 en voz alta.	Acentuación de la disartria o disfonía.

Tabla 4: Maniobras de fatigabilidad clínica.

Test del hielo: La ptosis palpebral puede disminuir con el frío. El mecanismo por el cual el frío hace que el párpado se eleve es a través de la reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa, aumentando la disponibilidad y eficiencia de la acetilcolina para provocar la despolarización en la placa; su sensibilidad y especificidad es de 96% y 88% respectivamente con un valor de p significativo <0,05, así mismo el valor predictivo positivo es de 88%, y el valor predictivo negativo 95% (24).

Para confirmar la sospecha clínica se recurre a realizar exámenes auxiliares que se pueden dividir en tres grupos: farmacológicos, inmunológicos y neurofisiológicos.

Farmacológico: El test de Tensilon o prueba de Edrofonio, consiste en administrar hasta 10 mg de edrofonio intravenoso; inicialmente se administra 2 mg y se observa 90 segundos, dependiendo de la respuesta se va administrando de 3 mg a 8 mg, con la dosis que se obtenga respuesta adecuada (elevación del párpado) se puede suspender la prueba. Su mecanismo se basa en suprimir la acción de la acetilcolinesterasa, lo cual permite a la acetilcolina permanecer más tiempo en la hendidura post-sináptica e interactuar con su receptor incrementando la duración y la amplitud del potencial de placa terminal, una vez administrado inicia sus efectos a los 30 segundos y su duración es de 5 a 10 minutos; durante este tiempo se van monitorizando los efectos adversos como hipotensión y bradicardia, en caso de presentarlo se puede administrar atropina de 0.4 a 2 mg intravenoso. La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada, aunque en algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo.

Inmunológico: en el caso de miastenia ocular existe un elevado número de falsos negativos sin embargo la especificidad para el diagnóstico de MG generalizada es cerca del 99% con la presencia de anticuerpos anti-RACH.

Anticuerpos en MG	Características
Anti-RACH	Presentes en el 50% de pacientes con MG ocular y en el 85% de pacientes con MG generalizada. Aproximadamente un 50% de paciente inicialmente seronegativos serán positivos con técnicas como ensayo basado en células. No correlaciona con la severidad de los síntomas.
Anti-Musk	Son hallados en el 40% del 15% MG generalizada negativa a anticuerpos anti-RACH. Son raramente positivos en Miastenia ocular.
Anti-LRP4	Son encontrados en aproximadamente el 18% de pacientes que son seronegativos para anticuerpos anti-RACH y anti-Musk.

Tabla 5: Anticuerpos más empleados en el diagnóstico de Miastenia Gravis

Test neurofisiológicos: Para detectar la transmisión neuromuscular existen dos tipos: 1) La estimulación repetitiva del nervio y 2) Electromiografía de fibra única. La literatura proporciona evidencia que ambos exámenes se deben continuar utilizando como test válidos en el

diagnóstico de la MG, sobre todo recomiendan valorar los músculos faciales ya que incrementaría la sensibilidad de estos test. La estimulación repetitiva de un nervio motor es el estudio neurofisiológico más usado, se estimula a bajas frecuencias (2-5Hz) por 5 segundos al menos dos nervios motores, uno distal y otro proximal, debe producir una disminución de la amplitud del potencial de placa terminal en al menos el 10%, para considerar la prueba positiva; su sensibilidad para el diagnóstico de la MG generalizada es de 53% a 100% y de 10% a 17% en la MG ocular; mientras que la sensibilidad de la electromiografía de fibra única es de 82% a 99%, este último test utiliza una técnica de registro con una aguja especial para identificar y registrar el potencial de acción de una fibra muscular individual.

Imagenología: El diagnóstico puede también ser apoyado por imágenes, sobre todo orientadas a la búsqueda de patologías del timo; estas incluyen: Timoma, hiperplasia nodular e involución del timo, se recomiendan una tomografía de tórax con contraste o una resonancia magnética.

En algunos casos los pacientes con MG podrían además tener otra enfermedad inmunológica asociada como por ejemplo: Hipotiroidismo, hipertiroidismo, anemia perniciosa, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica o neuromielitis óptica, etc. En este contexto el paciente necesitará otras evaluaciones como perfil inmunológico, niveles de vitaminas, perfil tiroideo y otras valoraciones, entre ellas: Endocrinología, genética, etc.

Al inicio de la enfermedad los síntomas se pueden confundir con diversas patologías, es por ello que se debe tener en cuenta los diagnósticos diferenciales; empezando por los clásicos síndromes miasténicos como: Sx de Lambert-Eaton, botulismo, síndromes miasténicos congénitos. Si los síntomas son limitados a la región ocular tener en cuenta la enfermedad tiroidea, dehiscencia del elevador de párpado, blefarospasmo, lesión del tronco encefálico, neuropatía craneal diabética, síndrome de Horner, síndrome de Miller Fisher, oftalmoplegia externa progresiva crónica, distrofia muscular oculofaríngea, espasmo convergente idiopático y en caso de síntomas generalizados tener en cuenta enfermedades como fatiga crónica, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía.

Tratamiento: El manejo del paciente con MG, abarca medidas generales y preventivas, tratamiento sintomático, inmunoterapia, recambio plasmático o inmunoglobulinas, además del tratamiento quirúrgico; dado lo complejo del manejo de cada uno de los pacientes, se recomienda que el tratamiento debe ser individualizado.

Las medidas generales y preventivas están en el contexto de evitar complicaciones, para ello las evaluaciones neurológicas regulares tanto para valorar los aspectos clínicos como de efectos adversos de los fármacos instaurados son de vital importancia; así mismo educar al paciente sobre su enfermedad y los medicamentos que recibe o son contraindicados en esta enfermedad forman parte fundamental del manejo integral de los pacientes.

El objetivo del tratamiento es llegar al estado de mínima manifestación donde el paciente no tiene síntomas o no tiene limitaciones funcionales por miastenia gravis, pero tiene algo de debilidad en algunos músculos en el examen clínico así como el grado 1 de los criterios para eventos adversos a medicamento. Sin embargo, un 10 a 15% de todos los pacientes con MG, no responden al tratamiento a largo plazo con corticosteroides o tratamientos

inmunosupresores o presentan efectos adversos intolerables para estas terapias, en ocasiones requieren tratamiento continuo con inmunoglobulina intravenosa o recambio plasmático ya que pueden presentar exacerbaciones frecuentes que pueden poner en riesgo la vida y requerir hospitalización o cuidados intensivos.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI): Los AChEI proporcionan tratamiento sintomático temporal y constituyen la terapia base sintomática más importante de la MG, los AChEI inhiben la destrucción de acetilcolina en la unión neuromuscular, por lo tanto, aumentan la disponibilidad de esta para estimular a su receptor y facilitar la activación y contracción muscular. Se debe titular la dosis mínima efectiva, iniciar con 30 mg (½ tableta) de piridostigmina cuatro veces al día por 2 a 4 días, luego 60 mg (1 tableta) cuatro veces al día por 5 días y evaluar con el tiempo, si fuese necesario se puede aumentar la dosis a 90 mg (1 ½ tableta) cuatro veces al día y dependiendo de cada paciente se podría requerir dosis diarias divididas en 5 tomas; si la piridostigmina no controla los síntomas satisfactoriamente dentro de algunas semanas, considerar iniciar tratamiento concomitante con prednisona y cuando se haya logrado estabilizar el cuadro clínico y el paciente se muestre asintomático, retirar 30-60 mg de piridostigmina por semana hasta conseguir la dosis mínima efectiva. Otros fármacos empleados son la efedrina que tiene mayores efectos adversos (muerte súbita, infarto de miocardio) y la 3,4-Diaminopiridina que parece ser efectiva solo en miastenia congénita (hereditaria y no inmune).

Los efectos adversos son causados por el aumento de la concentración de acetilcolina en receptores nicotínicos y muscarínicos; los más frecuentes son hipermovilidad gastrointestinal (calambres estomacales, diarrea), aumento de sudoración, aumento de secreciones respiratorias y gastrointestinales, y bradicardia. Los efectos nicotínicos más comunes son fasciculaciones y calambres musculares. Los efectos adversos colinérgicos pueden ser controlados con propantelina o mebeverine.

Inmunoterapia: El objetivo de la inmunoterapia es inducir y mantener la remisión de los síntomas, es considerado el tratamiento definitivo de la MG y está dirigido a suprimir la producción de anticuerpos patogénicos o del daño inducido por dichos anticuerpos.

Corticoesteroides: estudios retrospectivos mostraron una tasa de respuesta entre 70-80%, y por lo tanto deben tener prioridad en su uso, debería usarse en combinación con un agente ahorrador de corticoides. Algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento temporal de la MG cuando se inicia el corticoide a dosis altas, este empeoramiento ocurre luego de 4 a 10 días de iniciado el tratamiento y algunas veces puede precipitar una crisis, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis gradualmente (Iniciar con prednisona 10 mg en días alternos por tres dosis y aumentar 10 mg cada 3 dosis hasta que los síntomas mejoren teniendo en cuenta que la dosis máxima de prednisona es 100 mg en días alternos o 1.5 mg/Kg para MG generalizada); mantener 2 a 3 meses hasta lograr el estado de mínimos síntomas y posteriormente disminuir buscando la dosis mínima efectiva. La prednisona puede disminuirse de la siguiente manera

Reducir: 10 mg/mes hasta tener 40 mg en días alternos. 5 mg/mes hasta tener 20 mg en días alternos. 2.5 mg/mes hasta tener 10 mg en días alternos. 1 mg/mes, teniendo como fin la dosis de mantenimiento de 7 u 8 mg.

La prednisona puede generar diversos efectos adversos, dentro de ellos puede inducir o exacerbar la diabetes mellitus, por ello se debe monitorizar o emplear dosis diarias en vez de alternas lo cual podría mejorar el control glicémico.

En las exacerbaciones severas se puede emplear pulsos de metilprednisolona a dosis de 500-2000 mg/ día intravenoso por 5 días, seguido de disminución oral de corticoides como lo han demostrado estudios abiertos donde se evidenció la mejoría de los pacientes; sin embargo, no existe ningún estudio doble ciego, randomizado. La pulsoterapia puede también ayudar a pacientes con síntomas bulbares, en quienes la función deglutoria se deteriora rápidamente.

La falta de respuesta, es decir pacientes que no responden adecuadamente a dosis apropiadas de corticoides luego de 3 meses son candidatos a inmunosupresión o la presencia de efectos adversos al incrementar la dosis pueden llevar al uso de recambio plasmático, inmunoglobulina endovenosa o inmunosupresión, siendo los criterios para iniciar esta última los siguientes:

1. Dosis de prednisona por encima de 15 a 20 mg en días alternos.
2. Efectos adversos de corticoides intolerables son indicación de inicio de inmunosupresión, con el objetivo de reducir la dosis de mantenimiento del corticoide.

Azatioprina: Es el agente inmunosupresor de primera línea para MG, existe evidencia de estudios clínicos randomizados que soportan su uso, así como el consenso de expertos, no obstante algunos pacientes tratados con azatioprina pueden tener deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) y estar expuestos al incremento de efectos adversos y al uso de menores dosis. Debe medirse la actividad de TPMT antes del inicio del tratamiento, aumentar la dosis durante el primer mes hasta una dosis de mantenimiento de 2.5 mg/Kg. Después de haber conseguido MMS, la dosis puede ser lentamente disminuida hasta una dosis mínima efectiva, algunos pacientes pueden mantenerse solamente con 50 mg/día, se debe monitorizar exámenes sanguíneos semanalmente (hemograma completo, urea, electrolitos, pruebas de función hepáticas) mientras se llega a la dosis de mantenimiento. Cerca al 80% de pacientes con azatioprina aumentan el volumen corpuscular medio de los eritrocitos. Se ha visto que en los respondedores, este aumento es más frecuente y marcado que en los no respondedores. Si toma medicación que interfiere con la xantina oxidasa (alopurinol), sólo debe usarse el 25% de la dosis para evitar efectos mielotóxicos. Durante el uso crónico se recomienda exámenes dermatológicos regulares por la incidencia aumentada de hiperqueratosis cutánea y cáncer de piel. En Europa consideran que es posible usar azatioprina durante el embarazo y se considera segura durante la lactancia, mientras que en EEUU es considerado de alto riesgo durante el embarazo. Los efectos adversos más reportados son los síntomas pseudogripales, alteraciones gastrointestinales, pancreatitis, hepatitis, elevación de enzimas hepáticas, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, linfoma, síndromes mielodisplásicos, infecciones oportunistas.

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador de superficie celular CD20 de las células B, genera depleción de linfocitos B por unos 6 a 9 meses; diferentes reportes de caso y pequeñas series han sugerido que pacientes con MG (especialmente anti-MuSK) mejoran después del tratamiento con rituximab. Tiene indicación para pacientes con MG refractaria a tratamiento en combinación con otros inmunosupresores. Se considera también su uso en MG generalizada severa donde las opciones de tratamiento convencional han fallado, y está recomendada como terapia de segunda línea en MG anti MuSK. Las reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, trombocitopenia, síndromes de liberación de citoquinas, leucoencefalopatía multifocal progresiva (riesgo de 3:100,000 con el esquema de uso de reumatología) son los efectos adversos más frecuentes y severos reportados. Consideraciones para el uso de rituximab: Se puede utilizar el esquema de uso de reumatología: dos dosis de 1000 mg cada una separada por 14 días. Se puede utilizar también el esquema de uso de hematología: cuatro dosis de 375 mg/m² una vez por semana. Debe realizarse en una unidad de infusión con acceso a equipo de resucitación y coche de paro. Si durante la infusión se encuentran síntomas respiratorios o hipotensión, debe monitorizarse 24 horas. Monitorizar síndromes de liberación de citoquinas. Se debe suspender el tratamiento si hay efectos adversos como disnea, broncoespasmo e hipoxemia. Repetición de dosis cada 6 meses. Durante el tratamiento deben monitorizarse la función hepática, función renal, hemograma, bioquímica urinaria.

Ciclosporina A: Es un inhibidor de la función de células T a través de la inhibición de la señalización de calcineurina. Un estudio placebo controlado evidenció efectividad de ciclosporina A como monoterapia en MG, además análisis retrospectivos han reportado mejoría en la mayoría de pacientes que la usan con o sin corticoides. En comparación con azatioprina, tiene efecto más rápido, en promedio de 4 a 6 semanas. Consideraciones con el uso de ciclosporina: La dosis recomendada: 5 a 6 mg/Kg/día divididas en dos dosis. Iniciar con dosis de 3 a 4 mg/Kg/día, posteriormente aumentar 2 a 2.5 mg/Kg/día. El nivel sanguíneo debe monitorizarse al mes, teniendo como objetivo 75 a 150 ng/l. La presión sanguínea y creatinina deben monitorizarse mensualmente, ajustar la dosis para mantener una creatinina menor a 150% de valores pre tratamiento. El nivel sanguíneo puede incrementar con el uso concomitante de macrólidos, antagonistas de calcio, opioides. El nivel sanguíneo puede disminuir con el uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, metamizol y rifampicina.

Micofenolato de mofetilo: Su metabolito activo es el ácido micofenólico, es un inhibidor de la síntesis de purinas y deteriora la proliferación selectiva de linfocitos. Algunos estudios, que incluyen uno doble ciego, controlado con placebo, han mostrado su efectividad en pacientes con MG pobremente controlada como un medicamento ahorrador de corticoides. El 2012 se aprobó en Alemania como tratamiento *off label* para MG. Se puede intentar su uso en pacientes con pobre respuesta o intolerancia a azatioprina. Tiene una latencia de efecto entre 2 y 4 meses. Dosis típica 1000 mg dos veces al día y la dosis máxima de 3000 mg al día. Controlar hemograma completo semanal durante el primer mes, quincenal el segundo y tercer mes y mensual después. Si existe reducción de neutrófilos, se debería suspender el tratamiento. Descontinuar al menos 4 meses antes de un embarazo planificado.

Tacrolimus: Es un fármaco que inhibe la proliferación de células T activadas por el camino de la calcineurina, también actúa en la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina del retículo sarcoplásmico para potenciar la contracción en el músculo esquelético. Reportes de casos y un pequeño estudio abierto reportan utilidad en mejorar los síntomas de la MG con efectos adversos menores. Pacientes con anticuerpos RyR (y disfunción de acoplamiento excitación contracción) tienen una respuesta rápida al tratamiento, lo que indica un efecto sintomático en la fuerza muscular adicional a la inmunosupresión. Tacrolimus está aprobado para MG en Japón. Debe intentarse en paciente con MG con enfermedad poco controlada, especialmente con anticuerpos RyR positivo. Dosis efectiva de 3 a 5 mg/día. Se puede dozar el nivel sanguíneo para ajustar la dosis. Se considera fácil de administrar con pocos efectos adversos. Control mensual de glucosa, función hepática y renal. En adultos mayores el problema está en que deteriora la tolerancia a glucosa o diabetes, por lo tanto requiere control regular de glicemia. Interacciones con muchas drogas por inducción o bloqueo del metabolismo CYP3A4. Usualmente aumentan los niveles de potasio.

Ciclofosfamida: Es una sustancia alquilante con propiedades inmunosupresoras, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar y en MG con tumor tímico. Pulsos endovenosos de ciclofosfamida permiten reducir la dosis sistémica de corticoides sin deterioro de la fuerza muscular ni efectos adversos serios. Las consideraciones en el uso de ciclofosfamida son: Terapia en pulsos: 500 mg/m² cada 4 semanas hasta estabilización. Terapia inmuno/mieloablasiva: 50 mg/kg, Debe administrarse con glucocorticoides. Documentar la dosis cumulativa y duración de la terapia por riesgos de trastornos de fertilidad y malignidad. Puede usarse la dosis cumulativa máxima de vasculitis ANCA positiva: 50-70 g.

Eculizumab: Un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento, inhibe la escisión enzimática de las proteínas C5a y C5b y previene la quimiotaxis inducida por C5a de células proinflamatorias y la formación del complejo de ataque de membrana inducido por C5b; actualmente está aprobado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (en casi 50 países) y el síndrome urémico hemolítico atípico (en casi 40 países) y también está aprobado para la miastenia gravis generalizada refractaria a anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positiva

Recambio plasmático e inmunoglobulinas: Inmunoglobulinas endovenosas (IVIG): afectan la inmunidad humoral y celular a través de múltiples vías, suprimen la producción de anticuerpos, tiene actividad anti-idiotipo, interfieren con moléculas coestimuladoras e inhiben la activación del complemento y formación del complejo de ataque de membrana, modula la expresión y función de los receptores Fc en macrófagos y altera la activación, diferenciación y funciones efectoras de las células T. En MG debe inhibir la cascada del complemento y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica. Consideraciones de uso: La dosis diaria recomendada es de 0.4 mg/kg/día por 5 días o 1 g/kg/día por 2 días. Si los síntomas persisten luego de uso, podría usarse una segunda dosis de IVIG o recambio plasmático terapéutico.

Recambio plasmático terapéutico (RPT): Remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática. El recambio plasmático terapéutico está recomendado para MG seronegativa y MG anti-MuSK, los recambios repetidos no están

recomendado como tratamiento para obtener inmunosupresión prolongada en MG. Consideraciones de uso: Esquema típico de 6 a 8 recambios de 1-1.5 veces el volumen plasmático, hasta lograr estabilización clínica. El efecto clínico dura unas cuantas semanas, a menos que se use concomitantemente inmunosupresores. La depleción temporal de factores de coagulación limita la tasa de recambio, por lo tanto se recomienda la monitorizar.

Timectomía: El uso clínico de timectomía en MG se basa en observaciones empíricas y numerosos reportes de mejoría luego de resección tímica. Tradicionalmente las timectomías se realizan mediante una esternotomía media o una técnica transcervical abierta, pero actualmente las técnicas mínimamente invasivas como la timectomía video endoscópica; empleada en casos de MG no timomatosa, timomas pequeños y otras patologías tímicas benignas puede ser una excelente alternativa a los enfoques tradicionales, sobre todo porque se asocian con estancias hospitalarias más cortas, disminución del dolor postoperatorio, baja morbilidad y mortalidad con eficacia equivalente en comparación con las técnicas abiertas.

Se ha reportado que la timectomía es más eficaz en MG cuando se realiza tempranamente en la enfermedad (dentro de los dos primeros años del diagnóstico) y en pacientes jóvenes (<45 años) con MG generalizada en quienes no se usó terapia inmunosupresora.

El año 2016, Wolfe et al. publicaron el primer estudio clínico randomizado que compara timectomía más prednisona con prednisona sola en pacientes adultos con MG generalizada no timomatosa y concentración de anticuerpos anti-RAch elevada, se concluyó que la timectomía mejora los resultados clínicos en un periodo de 3 años en pacientes con MG no timomatosa.

Dentro de la práctica común esta limitar la timectomía a pacientes positivos para anticuerpos anti-RAch, ya que en los negativos el beneficio no es claro. Hay evidencia insuficiente respecto de la eficacia de la timectomía en pacientes con MG MuSK positivos, los resultados son discrepantes por tanto se concluye que la timectomía no tiene valor en MG MuSK positivo.

La mejoría clínica usualmente está retardada alrededor de los 24 meses después de la operación, pudiendo también reducirse la medicación.

La presencia de timoma siempre tiene indicación quirúrgica sin importar la severidad de MG, en ancianos y pacientes con múltiples comorbilidades, la terapia de radiación puede ser adecuada. El factor pronóstico más importante es el estadiaje y la histología del tumor. Se debe realizar previamente una tomografía de tórax con contraste. La programación de timectomía debe realizarse cuando la condición clínica del paciente sea óptima. Previo a la timectomía debe valorarse el progreso reciente de la enfermedad, grupos musculares afectados, comorbilidades y pruebas de función pulmonar. La capacidad vital forzada es un indicador útil del pronóstico post operatorio. En pacientes con signos bulbares o respiratorios debe realizarse previamente RCT o tratamiento con IGIV. Continuar con el tratamiento anticolinesterásico hasta la cirugía, incluso la última dosis debe darse en la mañana del día operatorio. Luego de cirugía, el paciente debe tener una temprana evaluación por el anesthesiologo. El paciente debe permanecer en una Unidad de Cuidados Intensivos. Para valorar el estado respiratorio, se pueden realizar medidas de capacidad vital cada 6 horas.

Reiniciar el tratamiento anticolinesterásico temprano en el post operatorio. Si hay empeoramiento de la respiración, debe considerarse plasmaféresis inmediata. Los efectos adversos en la timentomía también son reportados, dentro de estos tenemos: crisis miasténica, infecciones, lesión del nervio laríngeo recurrente o del frémico.

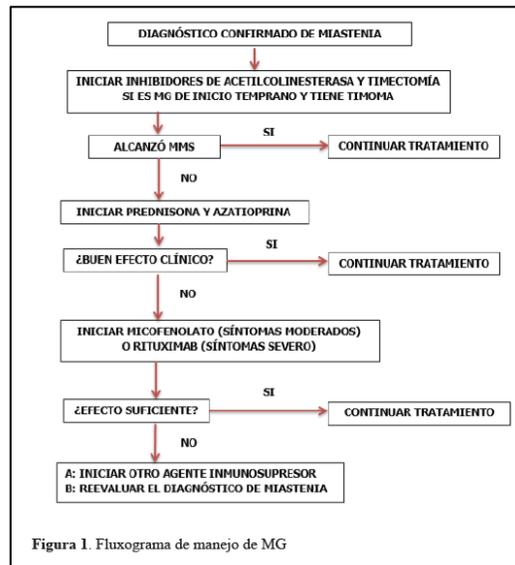


Figura 2: Pautas del manejo general en miastenia gravis

Debe iniciarse el tratamiento con piridostigmina. Si los síntomas no se alivian con piridostigmina o si el tratamiento es insuficiente y no se logra el estado de mínima manifestación debe combinarse con glucocorticoides orales bajo el régimen de días alternos para disminuir el riesgo de empeoramiento durante el inicio del tratamiento ya que un porcentaje de pacientes (40-50%) pueden empeorar; también considerar el uso de algún otro inmunosupresor. En pacientes con riesgos particulares de efectos adversos por corticoides (falta de crecimiento, pobre mineralización ósea, susceptibilidad a infecciones), el tratamiento crónico con esteroides debe de usarse con la dosis mínima efectiva para minimizarlos. Si el uso de corticoides no resulta en buen control de síntomas o es necesario el uso de dosis altas de corticoides, debe iniciarse tratamiento con un ahorrador de corticoide como azatioprina. La timentomía debe realizarse temprano en la evolución para aquellos con anomalías en el timo (hiperplasia o tumor). Si se encuentra timoma, la timentomía está indicada, algunos reportes sugieren que la timentomía puede prevenir la generalización. El paciente debe tener un control óptimo de miastenia antes de la timentomía, luego referir a un cirujano de tórax con experiencia, con equipo de anestesiólogos experimentados. La timentomía puede ser efectiva y debe considerarse para MG de inicio temprano sin timoma, con anticuerpos anti-RACH positivos e hiperplasia tímica en estadios tempranos. La timentomía no es considerada tratamiento de primera línea en MG de inicio tardío sin timoma. El procedimiento debe ser considerado con mucho cuidado en estos casos. La medicación con piridostigmina puede reducirse luego de la cirugía. Los pacientes anti-MuSK positivos tienden a responder pobremente a inhibidores de acetilcolinesterasa, y las dosis convencionales de piridostigmina inducen efectos adversos, responden bien a corticoides y tienden a mantenerse dependientes

de ellos a pesar del tratamiento concomitante con inmunosupresores (agentes ahorradores de corticoides). No hay evidencia que la timentomía sea efectiva. Pacientes con MG anti-MuSK responden bien al RPT, mientras que IGIV parece ser menos efectiva y el Rituximab debería considerarse como una opción terapéutica temprana en los pacientes con respuesta no satisfactoria a inmunoterapia inicial.

MG en el embarazo: La planificación del embarazo debe instruirse desde temprano para minimizar el riesgo para el feto, la paciente con MG debe tener un buen control de miastenia antes del embarazo y el manejo multidisciplinario debe ocurrir durante el embarazo, parto y puerperio. La mayoría de mujeres permanecen estables durante el embarazo, pero el empeoramiento es más probable se presente durante los primeros meses post parto. La piridostigmina oral es el tratamiento de primera línea durante el embarazo. Los inhibidores de acetilcolinesterasa endovenosos pueden producir contracciones uterinas, no deben usarse durante el embarazo. La prednisona es el agente inmunosupresor de elección durante el embarazo. La azatioprina y ciclosporina son relativamente seguras para mujeres embarazadas que no tienen control satisfactorio con corticosteroides. Micofenolato de mofetilo aumenta el riesgo de teratogenicidad y está contraindicado en el embarazo. El RPT o IGIV son útiles cuando se requiere una respuesta rápida al tratamiento durante el embarazo. La tomografía computarizada de Tórax debe posponerse hasta después del parto. La timentomía debe posponerse hasta después del parto. El parto vaginal espontáneo debe ser el objetivo y debe de motivarse activamente. El Sulfato de magnesio no está recomendado para el manejo de eclampsia en MG, los barbitúricos o fenitoína usualmente son un tratamiento adecuado. Todos los bebés nacidos de madres con MG, deben ser examinados buscando evidencia de debilidad miasténica transitoria y debe haber acceso rápido a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. La artrogrifosis fetal es una complicación rara, pero reconocible de madres con MG.

Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica (NMO, o síndrome de Devic) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por afectar severamente la médula espinal y a los nervios ópticos de forma monofásica o en brotes y remisiones, siendo una causa de discapacidad en jóvenes y adultos. La primera descripción fue realizada por Sir Clifford Albutt en 1870, pero Eugene Devic y Fernand Gault fueron quienes en 1894 caracterizaron tanto la clínica como los procesos patológicos de esta entidad cuando publicaron los casos de 17 pacientes con asociación de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa aguda (MTA) en forma simultánea o separadas por escaso tiempo. Durante años esta afección ha sido clasificada como variante opticoespinal (asiática) de la esclerosis múltiple (OSMS). Sin embargo, actualmente existen variadas características clínicas, de laboratorio, neuroimágenes y en la anatomía patológica que la distinguen de la esclerosis múltiple (EM) (tabla 1). Principalmente la presencia de un autoanticuerpo específico en sangre llamado IgG-NMO o anti- AQP4 que se une a los canales de agua diseminados en el SNC llamados acuaporina-4 (AQP4): en las dendritas de los astrocitos y tiene un papel fundamental en la patogenia de esta enfermedad.

En esta revisión describiremos la epidemiología, la inmunopatogenia, las características clínicas, los criterios diagnósticos, los métodos complementarios y el tratamiento de esta enfermedad de acuerdo a los múltiples avances e investigaciones que aumentaron el interés de los neurólogos en las últimas décadas.

Características	NMO	EM
Edad de comienzo	39 años (mediana)	29 años (mediana)
Sexo (F:M)	9:1	4:1
Prevalencia	Alta en población no caucásica	Distribución geográfica
Comienzo y curso clínico	80-90% recaída-remisión 10-20% curso monofásico	85% recaída-remisión 15% primaria progresiva
Ataques (brotos)	Severos	Leves
Progresión secundaria	Rara	Común
Insuficiencia respiratoria	Frecuente (32%)	Rara
RM de encéfalo	Usualmente normal-Cambios en SB no específicos-10% lesiones en hipotálamo, cuerpo caloso, periventricular o tronco, «Agujeros negros» en T1 (infrecuente)	Lesiones en SB periventriculares, yuxtacorticales e infratentoriales (cerebelo) «Agujeros negros» en T1 (frecuente)
RM de médula espinal	Mayor o igual a 3 segmentos vertebrales (LETM) Central Cervical y dorsal	Menor o igual a 2 segmentos vertebrales Lateral Cervical
LCR: fisicoquímico	Pleocitosis prominente ocasional Células mononucleares y polimorfonucleares	Pleocitosis leve Células mononucleares
BOC en LCR	Infrecuente (15-30%)	Frecuente (85%)
Asociación con enfermedades autoinmunes	Frecuente ANA/anti-Ro/La	Raro
NMO-Ig-G	Presente	Ausente

BOC: bandas oligoclonales; EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (del inglés); NMO: neuromielitis óptica; RM: resonancia magnética nuclear; SB: sustancia blanca.
De Wingerchuk et al.³.

Tabla 6: Diferencias entre neuromielitis óptica y esclerosis múltiple

Epidemiología y aspectos genéticos: La NMO ha sido publicada en todos los continentes y razas. La prevalencia estimada es de 0,3-4,4 por 100.000 habitantes. Asimismo, es una causa de enfermedad desmielinizante relativamente común en poblaciones no blancas: afrobrasileños (15%), en individuos japoneses (20-30%), oeste de India (27%), asiáticos del este como China (36%), Singapur (48%) e India (10-23%) del total de enfermedades desmielinizantes del SNC con menor prevalencia en pacientes caucásicos (Estados Unidos, Canadá y Europa) llegando a un 1,5-2%. Cabe aclarar que en Asia y Latinoamérica su prevalencia sería mayor. Datos argentinos señalan un 7,5% de enfermedad desmielinizante. La edad media de inicio es de 39 años, puede presentarse en población pediátrica y en ancianos, y es 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Durante el último trimestre del embarazo y en el posparto existe un riesgo aumentado de recaída. No se han comunicado casos de transmisión al feto. Alrededor de un 3% de los pacientes con NMO tiene familiares con esta enfermedad. Aunque no se conoce la susceptibilidad genética, está claro que existe una prevalencia aumentada en la población asiática; debido a esto se realizó un estudio en Japón que analizó las características genéticas de la OSMS que fue comparable con la NMO y concluyó que la esclerosis múltiple (EM) típica estuvo asociada a HLA-DRB1*1501, mientras que la OSMS/NMO se asoció a HLA-DPB1*0501. Sin embargo, el 60% de la población

japonesa expresa el alelo HLA-DPB1*0501. Por ello, otro estudio comparó pacientes con OSMS/NMO con IgG-NMO positivo y negativo, y se observó que aquellos pacientes con anticuerpo positivo presentaban manifestaciones severas de la enfermedad, así como también elevada tasa de dicho alelo en comparación con IgG-NMO negativo. Esta asociación fue encontrada también en pacientes chinos. Sin embargo, el alelo HLA-DRB1*03 fue encontrado en pacientes brasileños mulatos con NMO y afrocaribeños. La OSMS parece ser una entidad similar a la NMO occidental.

Sin embargo, no está claro si las diferencias de OSMS y NMO entre Asia y los países occidentales se deben a diferencias biológicas o de nomenclatura. Finalmente, es conocida la asociación con enfermedades autoinmunes organoespecíficas como la miastenia gravis y la tiroiditis autoinmune, y no organoespecíficas como el lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren (SS). El anticuerpo que se encontró con mayor frecuencia en un estudio que evaluó NMO y mielitis con afectación de 3 o más segmentos medulares (mielitis transversa longitudinal extensa [LETM]) fue el antinuclear (43,8%) y el anti-Ro/anti-La (15,7%). En este estudio se encontró una coexistencia de NMO y enfermedad autoinmune en el 28% de los pacientes.

Inmunopatogenia: En el año 2004 se descubre la presencia de una inmunoglobulina G específica, cuyo blanco es la AQP4, dando lugar a la noción de que la NMO constituía en realidad una entidad completamente distinta a la EM. Las acuaporinas (AQP) son proteínas transmembrana con amplia representación en todo el organismo. Se conocen 13 tipos de AQP, las cuales se dividen en AQP ortodoxas (solo permeables al agua) y acuagliceroporinas (permeables al agua, a la urea y al glicerol). La AQP4 se halla en máximas concentraciones en el SNC (donde se ha determinado su presencia en la corteza cerebral y cerebelosa, en porción posterior del nervio óptico y en las células de Müller de la retina; en el epéndimo, hipocampo y médula espinal), y en concentraciones similares en la médula renal. Asimismo, diversos estudios demostraron su presencia en otros tejidos de la economía. En el SNC, la AQP4 se expresa en los astrocitos (principalmente en los procesos astrocíticos en contacto con los vasos sanguíneos), y se halla particularmente concentrada en las superficies piales y endoteliales en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR). La AQP4 es una proteína cuyos monómeros se componen de 6 segmentos que abarcan la membrana y 2 segmentos helicoidales. Se presenta en 2 isoformas principales, M1 y M23, las cuales se asocian en las membranas formando heterotetrámeros. A nivel de la membrana plasmática los tetrámeros de AQP4 adoptan una disposición en diseño ortogonal (OA, del inglés *orthogonal arrays*); se ha observado in vitro que las isoformas M23 participan de grandes OA, mientras que la isoforma M1 forma tetrámeros que se hallan poco concentrados y no tienen la capacidad de formar OA si no coexisten con la presencia de AQP4-M23. Asimismo, la proporción M1/M23 en un OA determina el tamaño del mismo (mayor tamaño a mayor proporción de M23). La AQP4 interviene en la regulación del flujo transmembrana de agua. Otras funciones fueron estudiadas en ratones genéticamente desarrollados con ausencia del gen AQP4 (AQP4⁻) y se observó que eran menos proclives a desarrollar edema citotóxico, pero que a su vez tenían mayor retención hídrica ante edema vasogénico; se concluyó entonces que, si bien no afectaba a la morfología y a la proliferación astrocitaria, en ratones AQP4⁻ la migración astrocitaria y la gliosis cicatricial se hallaba afectada, por lo tanto, los astrocitos AQP4⁻ demostraron menor capacidad de absorción de potasio desde el líquido extracelular, lo cual

se manifestó como alteración en los sentidos de estos roedores (demostrado por potenciales evocados auditivos con mayor umbral de respuesta y potenciales pequeños en el electroretinograma y electroolfatograma). Como prerrequisito común a todas las enfermedades humorales autoinmunes, la AQP4 debe ser presentada a un linfocito T Helper (L_H). Se han descrito distintos epítopes antigénicos en la estructura de la AQP4, ante los cuales los L_H reaccionarían, dando lugar a la diferenciación de linfocitos B a plasmocitos productores de anticuerpos anti-AQP4. La apoptosis y fagocitosis de los restos celulares por parte de macrófagos o microglía puede ser el primer paso, ya que estas podrían presentar epítopes inmunogénicos a linfocitos. Un estudio describió una mayor proporción de L_H 17 (TH17), un subtipo de linfocitos CD4+, en pacientes con NMO, en línea con las elevadas concentraciones de IL17. En este estudio se observó también la presencia de linfocitos CD4+ que demostraron reacción cruzada ante un transportador de membrana del *Clostridium perfringens*, abriendo la posibilidad de que pudiera tratarse de una enfermedad de reacción cruzada. Por lo tanto, existen 2 hipótesis respecto al rol de los L_H: podría tratarse de la persistencia de L_H autorreactivos producto de una deficiente selección negativa de linfocitos autorreactivos, o de un fenómeno de reacción cruzada ante un xenoantígeno. Los anticuerpos anti-AQP4 son sintetizados principalmente fuera del SNC, con una concentración en plasma 500 veces superior a la del LCR. Los anticuerpos anti-AQP4 se unen con alta afinidad al tercer dominio extracelular de la AQP4. Sin embargo, la afinidad es mucho mayor hacia los OA y es por ello que la unión de anticuerpos anti-AQP4 es mayor cuanto mayor es la proporción del isotipo AQP4-M23 sobre AQP4-M1. Al producirse la unión a su antígeno, se dan los siguientes efectos: a) disfunción de la AQP4; b) internalización de la AQP4; c) activación del complemento, y d) activación de células efectoras (principalmente linfocitos natural killers). El 98% de estos anticuerpos son del subtipo IgG1, con notable capacidad para activar el complemento; es por esto que los anticuerpos anti-AQP4 ejercen su efecto astrocitotóxico primordialmente mediante la activación de complemento. Una vez activadas las citocinas (IL17, interleucina B, factor estimulante de colonias de granulocitos) se reclutan neutrófilos y eosinófilos, cuya degranulación induce muerte astrocitaria. Esto provoca lesión de los oligodendrocitos con el consiguiente daño axonal y, por fenómenos de degeneración retrógrada, la muerte neuronal. El paso final de la cascada es la infiltración de macrófagos. Toda esta secuencia inflamatoria aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando el paso de anticuerpos anti-AQP4 y profundizando el proceso inflamatorio. Los anticuerpos anti-AQP4 adicionalmente pueden causar citotoxicidad en presencia de linfocitos natural killer (LNK), ante la ausencia de complemento. Un estudio reciente describe que el grado de activación de complemento podría depender notablemente de la disposición en OA, independientemente de la afinidad de los anticuerpos anti-AQP4 a estos, siendo significativamente menor la activación del complemento cuando los anticuerpos anti-AQP4 no están unidos a OA. Esto podría deberse a una interacción multivalente del factor C1q con los anticuerpos anti-AQP4 cuando estos se hallan unidos a OA. Por otro lado, la citotoxicidad mediada por LNK no tendría relación con la proporción de anticuerpos anti-AQP4 unidos a OA. Además de la disposición de la AQP4, la permeabilidad relativa de la BHE en ciertas regiones condiciona una mayor vulnerabilidad a dichos anticuerpos (anti-AQP4), como es el caso de la región prelaminar de la cabeza de los nervios ópticos. A nivel de la médula espinal, se demostró una mayor concentración de AQP en los astrocitos fibrosos de las 2 láminas más superficiales del asta posterior medular. Finalmente, la distribución ependimaria sumada a una mayor permeabilidad en dicha región da lugar a la aparición de lesiones periventriculares y

periependimarias medulares. La permeabilidad de la BHE se incrementa en procesos inflamatorios sistémicos y esto tiene correlato con la frecuente asociación entre procesos infecciosos (principalmente virales), inmunizaciones y brotes de NMO. Según un estudio reciente, se registraron antecedentes de procesos infecciosos en 18% seronegativos y 29% seropositivos. En este mismo estudio, en el que se incluyeron 175 pacientes (137 seropositivos y 38 seronegativos) se mostró que la seronegatividad para anti-AQP4 tendría un correlato clínico: los pacientes seropositivos eran predominantemente de sexo femenino, tenían coexistencia de cuadros inflamatorios sistémicos, presentaban ataques más severos, mayor disminución de agudeza visual durante episodios de NO, mayor frecuencia de síntomas motores y lesiones más extensas a nivel medular. En los pacientes seronegativos, la NO bilateral con o sin mielitis concomitante se observaba más frecuentemente, así como un curso monofásico. Esto apoyaría la hipótesis de un autoantígeno diferente al de los pacientes seropositivos: en pacientes seronegativos para IgG anti-AQP4, descartando la sensibilidad y especificidad de los diversos métodos de determinación, la AQP4 puede no ser el blanco inmunogénico. A nivel histopatológico es característica la necrosis y la cavitación de las lesiones, así como la hialinización de pequeños vasos y los infiltrados perivasculares de eosinófilos, neutrófilos y, en mucho menor número, linfocitos T CD4+. Empleando métodos de inmunohistoquímica, es posible visualizar el depósito perivascular de IgG anti-AQP4 y complemento.

Características clínicas: Esta enfermedad se presenta clínicamente con NO y MTA en forma polifásica (de recaída) en el 60% de los casos al año y en el 90% a los 3 años, siendo menos frecuente el curso monofásico (simultáneo o no, asociación de NO y MTA con un lapso < 30 días). Estos hallazgos, junto con exámenes complementarios por RM y el anticuerpo anti-AQP4, son la base de los criterios diagnósticos para NMO (tabla 2) Generalmente la NO precede a la MTA en meses o años. Sin embargo, cuando el curso es monofásico están separados solo por escasos días y es más frecuente en jóvenes. La NO se caracteriza por pérdida de la agudeza visual, dolor a la movilización ocular y discromatopsia en uno o ambos ojos. Generalmente es unilateral y luego rápidamente se afecta el contralateral. El campo visual revela escotoma central y el fondo ojo puede ser normal o patológico (edema, atrofia o papila pálida). La ceguera ocurre en el 60% de las formas recurrentes y en el 22% de las monofásicas. En tanto la MTA se presenta con para o tetraplejía, nivel sensitivo y alteración de esfínteres. El dolor radicular, los espasmos tónicos paroxísticos (recurrentes, dolorosos y con una duración entre 20-45 s) y el signo de Lhermitte se dan en el 33% de las formas recurrentes. Los segmentos cervicales y dorsales altos en forma de LETM son los más frecuentemente afectados. El hipo y las náuseas persistentes e intratables se pueden presentar en el 17-43% y la afectación respiratoria puede generar paro y muerte por extensión al tronco del encéfalo en un tercio de los pacientes. Las consecuencias clínicas de las recaídas en la NMO en más del 50% se deben a una agudeza visual < 20/200 y a paraplejía que generan secuelas severas.

Espectro de la neuromielitis óptica: El descubrimiento de los anticuerpos IgG-NMO ayudó a definir el espectro clínico (formas limitadas de NMO) relacionado a esta enfermedad (tabla 2). Asimismo, dichos anticuerpos se detectan en un alto porcentaje de los pacientes con un primer evento (inicio de la enfermedad) de la NMO. Es por esto que ante un primer ataque de LETM y/o NO con IgG-NMO positiva existe un riesgo elevado de recurrencia, vale decir, de

conversión a NMO definida. Estos conceptos fueron estudiados por el grupo de la Clínica Mayo en un estudio prospectivo de pacientes con un primer evento (síndrome clínico aislado) de LETM e IgG-NMO positivo, encontrándose un 56% de riesgo de recurrencia de LETM o NO (conversión a NMO) durante el seguimiento a un años. El 20% de los pacientes con NO recurrente son IgG-NMO seropositivos y dichos pacientes tienen un 50% de riesgo a desarrollar mielitis transversa y resultados desfavorables a nivel visual. En un estudio de cohorte japonés se encontró que el 58% de los pacientes con OSMS fueron seropositivos en comparación con 0% de las EM típicas. Por lo tanto, la positividad para IgG-NMO es de aproximadamente un 50% en pacientes con recidiva de LETM y de un 25% en pacientes con NO simultánea o recurrente con RM de encéfalo normal (excluyendo los nervios ópticos). Dentro del espectro de la NMO se encuentra la asociación con enfermedades autoinmunes no órgano-específicas y órgano-específicas. Estudios recientes demostraron que los pacientes con LES o SS clínicamente definido carecen de seropositividad para IgG-NMO así como también, de síntomas clínicos del espectro NMO. Por lo tanto, la asociación de NMO seropositiva con enfermedades autoinmunes (LES o SS) representa una coexistencia de 2 enfermedades autoinmunes más que una complicación vasculítica secundaria a la enfermedad sistémica autoinmune.

Wingerchuk et al., 1999	Wingerchuk et al., 2006	Criterios NMSS, 2008
<p>NMO definitiva</p> <p>Criterios absolutos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NO 2. MTA 3. Sin enfermedad fuera del nervio óptico y la médula espinal <p>Al menos 1 criterio mayor</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RM de cerebro que no cumpla criterios para EM 2. RM medular con una lesión en T2 de 3 o más segmentos vertebrales 3. Pleocitosis > 50 cél./mm³ o > 5 neutrófilos/mm³ en LCR <p>Al menos 2 criterios menores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NO bilateral 2. NO severa con agudeza visual fija < 20/200 en un ojo 3. Debilidad severa y fija relacionada a un ataque en 1 o mas miembros 	<p>NMO definitiva</p> <p>Criterios absolutos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NO 2. MTA <p>Al menos 2 criterios de apoyo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RM de cerebro inicial que no cumpla criterios para EM 2. RM medular con una lesión de 3 o más segmentos vertebrales 3. Seropositividad para NMO-IgG Spectrum de NMO (2007) <ol style="list-style-type: none"> 1. Episodios idiopáticos simples o recurrentes de LETM en RM 2. NO recurrente o simultánea bilateral 3. OSMS en asiáticos 4. NO o LETM asociadas a enfermedades autoinmunes 5. NO o LETM asociada con lesiones típicas de NMO (hipotálamo, cuerpo caloso, periventricular o tronco) 	<p>NMO definitiva</p> <p>Criterios absolutos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NO 2. MTA <p>Hiperintensidad en T2 > 3 segmentos vertebrales e hipointensidad en T1 durante la MTA</p> <p>Sarcoidosis, vasculitis o LES (clínicamente manifiesta) excluye el diagnóstico de NMO</p> <p>Al menos un criterio de apoyo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RM de cerebro inicial que no cumpla criterios para EM 2. Seropositividad para NMO-IgG <p>No están incluidos los criterios para Spectrum de NMO</p>
<p>EM: esclerosis múltiple; LES: lupus eritematoso sistémico; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (del inglés); MTA: mielitis transversa aguda; NMO: neuromielitis óptica; NMSS: National Multiple Sclerosis Society; NO: neuritis óptica; OSMS: esclerosis múltiple opticoespinal; RM: resonancia magnética.</p> <p>Fuentes: Wingerchuk et al.^{3,4,7} y Miller et al.⁵.</p>		

Tabla 6: Comparación de los criterios diagnósticos en NMO

Estudios complementarios: Tanto la utilización de métodos complementarios como la de un algoritmo diagnóstico es fundamental no solo para poder certificar la sospecha de NMO, sino también para poder descartar otras enfermedades que presentarán un tratamiento específico.

Resonancia magnética: El advenimiento de la RM y los avances en la calidad de las imágenes durante las últimas 2 décadas produjo un mayor interés en el diagnóstico de NMO y se convirtió en un método fundamental, formando actualmente parte de los actuales criterios diagnósticos. La RM de médula espinal realizada en los primeros días a semanas posterior al ataque agudo de mielitis se caracteriza por presentar edema y captación de contraste. El hallazgo de LETM es considerado parte fundamental de los criterios diagnósticos para el diagnóstico de NMO junto a la detección de los anticuerpos IgG-NMO. Un análisis de los componentes individuales de dichos criterios reveló que la RM que muestra lesiones de 3 o más segmentos vertebrales tiene una especificidad de 83% y una sensibilidad del 98% para el diagnóstico de NMO. Si bien estas lesiones extensas son características, pueden aparecer lesiones pequeñas, las cuales son menos específicas. Lennon et al. reportaron que el 60% de los pacientes con LETM recurrente eran seropositivos para NMO-IgG. Además, en los pacientes con mielitis transversa incompleta y lesiones pequeñas (menos de 3 segmentos) la detección de IgG-NMO es infrecuente. Hay que tener en cuenta que estas lesiones extensas pueden evolucionar a cavitaciones centrales y atrofia de la médula espinal. En el pasado, se ha discutido mucho sobre la presencia de lesiones en RM de encéfalo fuera de los nervios ópticos. Sin embargo, estudios recientes han reportado una alta frecuencia de alteraciones cerebrales en la RM de estos pacientes. Durante el seguimiento se observan lesiones en la RM cerebral en el 60-88% de los pacientes. Las lesiones asintomáticas son más comunes, aunque pueden existir lesiones sintomáticas en la evolución de la enfermedad. Pittock et al., en una revisión de 60 pacientes (68% seropositivos para IgG-NMO), informaron que el 60% tenía lesiones cerebrales. La mayoría eran inespecíficas y no fueron consideradas típicas de EM. Seis pacientes (10%) tenían lesiones «EM-like» y 4 cumplían con los criterios Barkoff. Cinco (8%) presentaron lesiones de localización atípica para EM (tálamo, hipotálamo y lesiones extensas de sustancia blanca). Otros reportes han demostrado también la aparición de lesiones hipotalámicas, algunas con endocrinopatías asociada. Una revisión sistemática de imágenes en RM de encéfalo en 120 pacientes IgG-NMO positivos mostró que el 6% de los sujetos tenían lesiones adyacentes a los ventrículos (principalmente tercero y cuarto ventrículos). La distribución de estas lesiones cerebrales concuerda con la localización de los canales de agua AQP4. Es interesante comentar que en una serie de casos (19 autopsias analizadas por inmunohistoquímica) de NMO y su espectro en una cohorte transversal se visualizó ausencia de desmielinización cortical cerebral y cerebelosa con conservación de la distribución de la AQP4. En otro estudio que evaluó la presencia de lesiones corticales (in vivo) en secuencias de inversión-recuperación y espesor cortical por la aplicación Freesurfer en T1 (volumetría por eco) sobre 90 pacientes (NMO: 30; EMRR: 30; controles normales: 30) no se encontraron lesiones corticales en los controles normales ni en los pacientes con NMO. Sin embargo, 20/30 (66,7%) pacientes con EM sí las presentaban. Dichos hallazgos fueron corroborados en otro estudio que comparó NMOSDs (n = 10) vs EM (n = 18) en RM de 7 Tesla y se encontró que las lesiones en sustancia blanca de la EM eran perivenulares (92%) en comparación a las de NMOSD (35%) que eran «paravenulares» con ausencia de trastorno cortical en la sustancia gris (NMOSD: 0 vs EM: 7/18). Por lo tanto, el análisis de la corteza por RM es una herramienta útil fundamentalmente para el diagnóstico diferencial con la EM.

Líquido cefalorraquídeo: El estudio del LCR durante un episodio agudo puede mostrar pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos) de 50 a 1.000 células por mm³, lo que diferencia de la EM donde la pleocitosis raramente excede 50 células

por mm³. La detección de BOC es infrecuente (< 30%). Los niveles bajos de IgG1 en LCR en comparación con EM indica menor respuesta T helper de tipo 1 (Th1). No se encontraron diferencias en los niveles de citocinas y quimiocinas en NMO en comparación con los pacientes de EM.

Otros métodos complementarios: Actualmente se reconocen una fuerte asociación de la NMO con enfermedades autoinmunitarias como fue comentado anteriormente con una alta asociación del anticuerpo antinuclear. El estudio de los potenciales evocados visuales (PEV) es ampliamente utilizado para demostrar afectación del nervio óptico. Además, la identificación de los patrones del PEV en pacientes con NMO podría ayudar a diferenciar esta enfermedad de la EM. Silvio et al. Demostraron mediante un estudio en 19 pacientes (38 ojos examinados) con diagnóstico definitivo de NMO un patrón que es diferente al encontrado en la EM. El 81,6% de los ojos examinados se caracterizó por presentar ausencia de respuesta o disminución de la amplitud de la onda P100 con latencia normal.

Mediante la tomografía de coherencia óptica (TOC) se puede medir espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). Existe una correlación en estudios histológicos entre el recuento axonal del nervio óptico y el espesor de la CFNR medida por TOC. También pueden observarse cambios significativos en el espesor de la retina en pacientes con EM sin episodios visuales comparados con controles sanos. Esto ha llevado a proponer este método como un posible biomarcador de degeneración axonal en EM. Naismith et al. reportaron una disminución significativa del espesor de la CFNR en ojos no afectados clínicamente de pacientes con NMO. Demostraron además que después de un episodio remoto de NO se evidencia CFNR más delgada en la NMO comparada con la EM después de ajustar las muestras (agudeza visual y número de recaídas). Este hallazgo es compatible con una mayor pérdida axonal en los sujetos con NMO. A pesar de estos datos todavía no está del todo clara la utilidad de la TOC como marcador pronóstico y de respuesta terapéutica.

Tratamiento: El tratamiento de la NMO comprende 2 instancias: el tratamiento agudo de los brotes y el tratamiento inmunosupresor destinado a reducir la frecuencia de brotes y la progresión de la discapacidad. No se dispone de ensayos controlados aleatorizados que evalúen el tratamiento de los brotes en la NMO. Como tratamiento agudo, la intervención inicial más difundida es la administración de metilprednisolona intravenosa (MEV), 1 g/día por 3 a 5 días. Esta indicación surge de experiencia empírica y de la evidencia de la respuesta observada en mielitis asociadas a EM. En aquellos casos en los que no se observe mejoría clínica significativa con esta intervención, la plasmaféresis (PF) puede ser ofrecida; la evidencia para esta conducta surge de un estudio en el que 2 pacientes con mielitis asociada a NMO recibieron PF por no demostrar mejoría con un curso estándar de MEV, y tras la PF demostraron mejoría significativa. Posteriormente numerosas series de casos (una de ellas que incluyó 23 pacientes que tras recibir MEV recibieron PF por falta de respuesta) brindaron evidencia de que la PF fue efectiva en pacientes con MTA (espectro de la NMO) que no tuvieron respuesta al tratamiento con MEV. Una revisión reciente de la técnica de la PF y la bibliografía (experiencia en el uso de PF en brotes de NMO) resume la evidencia para ataques medulares, ópticos y cerebrales; afirmando que el empleo de PF en ataques medulares se asocia con menor EDSS (*Expanded Disability Severity Score*) residual. Asimismo, la reducción del EDSS (EDSS durante brote-EDSS luego del tratamiento) era mayor en pacientes tratados

con PF en su primer evento clínico. La evidencia es conflictiva respecto al beneficio en relación con el inicio temprano: un estudio sugirió beneficio con tratamiento temprano mientras que los resultados de otro, no. La respuesta no varía de acuerdo al estado serológico (seropositivo o seronegativo) según los estudios mencionados y el único predictor válido de beneficio fue la presencia de reflejos normales o reflejos vivos durante el brote. La evidencia que indica beneficio asociado al uso de PF impide el diseño de un estudio controlado por placebo, porque este no cumpliría con los criterios metodológicos (por ejemplo, la aprobación por el comité de ética). Respecto a los ataques de NO, reuniendo la casuística de NO severas (39 NO con agudeza visual menor a 1/10) se observó que el tratamiento precoz se asociaba con mejoría significativa y que el beneficio reportado en aquellos pacientes tratados con PF en forma tardía (lo cual se asoció con menor beneficio en comparación a quienes recibieron PF precozmente) se beneficiaron en grado similar a los paciente tratados solo con MEV. Finalmente, respecto a los episodios desmielinizantes cerebrales asociados a NMO, la evidencia es escasa pero indica un efecto beneficioso. Cabe mencionar otro estudio que concluyó que una menor puntuación EDSS previa al brote y la ausencia de atrofia medular fueron predictores de mayor beneficio asociado al tratamiento con PF. Un estudio alerta acerca de que los niveles de anticuerpos anti-AQP4, tras sufrir una reducción drástica durante la PF, pueden presentar un rebote y elevarse rápidamente a niveles incluso superiores a los previos, por tanto recomiendan iniciar la inmunosupresión concomitante con la administración de PF. La eficacia de la gammaglobulina intravenosa (GIV) en la NMO no ha sido demostrada. Un estudio controlado por placebo diseñado para evaluar la eficacia de la GIV en pacientes con déficit visual reciente debido a NO asociada a NMO no demostró beneficio. Adicionalmente, no hay evidencia acerca de la eficacia en brotes medulares. Aun así, un artículo muy reciente de Dean Wingerchuk revisa la fisiopatogenia de la enfermedad y poniendo en consideración que la NMO es un trastorno mediado por inmunidad humoral, propone la GIV como tratamiento en aquellos pacientes donde sería arriesgado administrar MEV (por ejemplo, diabéticos mal controlados) o PF (inestabilidad hemodinámica, falta de accesos vasculares periféricos). Respecto al tratamiento orientado a reducir la frecuencia de brotes, una revisión reciente se extiende acerca de 6 terapias sobre las cuales la evidencia indica efectividad; estos fármacos son azatioprina, rituximab, micofenolato de mofetil, metotrexato, mitoxantrone y corticoides orales. Se revisarán las mismas y la bibliografía publicada tras esta revisión, así como tratamientos de dudosa efectividad o en desarrollo. Excede el objetivo de esta revisión el repasar los mecanismos y efectos adversos de los corticoides como tratamiento prolongado, por tanto solo se discutirá brevemente su empleo como tratamiento preventivo en NMO. Utilizados para este fin aproximadamente desde 1970, la evidencia se sustentó inicial y principalmente en la amplia experiencia en su empleo. Un estudio presentado en 1999 observó la eficacia del tratamiento conjunto con azatioprina y prednisona, pero como se verá más adelante, la eficacia de la azatioprina puede ser parcialmente responsable de esta eficacia. Un estudio retrospectivo muy interesante observó que en 9 pacientes con NMO que recibieron corticoides y luego los interrumpieron, la tasa de recaídas durante el tratamiento fue cercana al 33% en comparación con la tasa de recaídas fuera de tratamiento, lo cual parece indicar un efecto positivo modesto. Si bien el tratamiento con corticoides orales como primer y único fármaco es una práctica extendida, la experiencia es mucho más favorable con otros fármacos y los efectos adversos de los corticoides desaconsejan esta iniciativa. Por otro lado, su empleo como droga adyuvante se halla muy difundida y aceptada. La azatioprina es una prodroga, cuya forma activa (6- mercaptopurina) es un análogo nucleósido que impide la síntesis de

purinas, comprometiendo la maduración de linfocitos T y B. La primera evidencia acerca de la eficacia de la azatioprina surge en 1998 con un estudio que asoció azatioprina más corticoides en 7 pacientes con NMO, observando reducción en la puntuación EDSS y ausencia de brotes a lo largo de 18 meses de seguimiento, sin efectos adversos significativos. Numerosas series de pacientes tratados con azatioprina reportaron similares resultados: dentro de ellas destaca un estudio prospectivo de 86 pacientes con NMO y 13 pacientes con episodios del espectro NMO con seropositividad. En esta serie solo 70 pacientes tuvieron más de 12 meses de seguimiento, de los cuales el 31% presentó estabilidad o mejoría del EDSS a pesar de presentar recaídas y 37% de ellos no presentaron recaídas por una mediana de 24 meses de seguimiento. Por otro lado, en 38 pacientes se debió suspender la azatioprina por falta de eficacia (13 pacientes), diversos efectos adversos (22 pacientes) o desarrollo de linfoma (3 pacientes, 1 de tipo Hodgkin y 2 no hodgkinianos). Además de las reacciones adversas más conocidas (diarrea, náuseas, pérdida de peso, hepatotoxicidad, leucopenia y supresión medular) se indica efectuar determinación de la actividad de la tiopurina metiltransferasa, ya que niveles de actividad bajos se asocian con un aumento considerable del riesgo de toxicidad y deben plantear el empleo de un fármaco alternativo. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, con múltiples indicaciones para diversas enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas cuyo elemento en común es el rol preponderante del linfocito B activado. Numerosas series de casos indican consistentemente una reducción en la tasa de recaídas anuales y una reducción en la puntuación del EDSS (considerando que esta reducción puede deberse a la mejoría obtenida por el tratamiento agudo de distintos episodios desmielinizantes agudos que sufrieron los pacientes) y esta experiencia fue replicada en una serie de 8 pacientes pediátricos con NMO. Un estudio retrospectivo multicéntrico describió 2 regímenes empleados cotidianamente, uno empleado habitualmente para tratar linfoma (375 mg/m² semanalmente por 4 semanas) y otro empleado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (1.000 mg inicialmente y 1.000 mg a los 14 días). Se demostró reducción de la tasa de brotes anuales y reducción o estabilización del EDSS en 80% de los pacientes. Tras numerosas series con resultados similarmente favorables surge un estudio en el año 2011 que describe su experiencia positiva con rituximab: la diferencia es que en este estudio se empleó como marcador de retratamiento el recuento de linfocitos CD27+ (a diferencia de estudios previos donde se empleó el recuento de linfocitos CD19+); este marcador permitió reducir el número de infusiones, abaratando costes sanitarios, sin relegar la calidad y eficacia. Por otro lado, cabe mencionar un estudio retrospectivo publicado en el año 2012 donde 8 pacientes con NMO (la mitad seropositivos) y un paciente con LETM recurrente (seropositiva) fueron tratados con rituximab: 3 de ellos no presentaron recaídas en un seguimiento promedio de 22 meses, mientras que 6 de ellos continuaron con recaídas. Como crítica los autores describen que los pacientes que siguieron con recaídas llevaban menos de 6 meses de evolución y el 30% de ellos no había tenido tratamiento inmunosupresor previo (solo corticoides orales) pero es poca la literatura que reporta resultados negativos para rituximab en NMO. El micofenolato mofetil es un profármaco cuyo metabolito activo es el ácido micofenólico que impide la síntesis de novo de nucleótidos de guanosina, comprometiendo la síntesis de ADN y ARN primordialmente en linfocitos B y T. Fue en 2006 cuando se reportó el caso de una niña de 9 años que se mantuvo libre de brotes a lo largo de 2 años bajo tratamiento con micofenolato. Luego, en el año 2009, se presentó una serie de 24 casos (15 casos de NMO y el resto de trastornos del espectro NMO seropositivos), de los cuales 19 pacientes permanecieron bajo tratamiento por una mediana de 27 meses presentando una reducción de la tasa anual de

recaídas, pero sin reducción significativa del EDSS promedio. El metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolatorreductasa, una enzima crucial para la síntesis de bases purínicas y timidínicas, empleada en distintas enfermedades autoinmunes y oncológicas. Más allá de descripciones de casos, un estudio publicado en el año 2000 sobre 8 pacientes tratados con metotrexato y prednisona sugirieron su eficacia: en este artículo, 4 pacientes fueron tratados con metotrexato y prednisona, mientras que otros 4 fueron tratados con Prednisona y ciclofosfamida. Todos los pacientes estabilizaron su puntuación EDSS tras iniciar tratamiento con prednisona y metotrexato.

La NMO es una entidad completamente diferente a la EM. Tal es así que el dato más sobresaliente fue el descubrimiento de los anticuerpos anti-NMO, dado que contribuyó a la mejor caracterización de la NMO y su diferenciación con la EM. Sin embargo, en muchas ocasiones la diferenciación se vuelve compleja en la práctica diaria. Durante las últimas 2 décadas se ha publicado variada información sobre la inmunopatogenia y tratamiento de esta entidad aunque mucho queda por investigar y descubrir. Actualmente diversas publicaciones avalan el tratamiento inmunosupresor preventivo de la NO o LETM en pacientes con IgG-NMO seropositivos para evitar un nuevo brote como se realiza en pacientes con síndrome clínico aislado de alto riesgo para EM (evitar EM clínicamente definida). La complejidad diagnóstica en determinados pacientes es frecuente y aun con los criterios el diagnóstico se hace difícil. Por lo tanto, la historia clínica minuciosa y el examen neurológico son la base para el diagnóstico preciso en manos de neurólogos con experiencia en enfermedades desmielinizantes del SNC.

Presencia de Acuaporina 4 (AQP-4) en Miastenia Gravis

Miastenia Gravis y la neuromielitis óptica pueden compartir mecanismos patógenos similares; sin embargo, existen algunas discrepancias. AChR y AQP4 se expresan en la periferia del SNC, mientras que MG afecta principalmente a la NMJ en la periferia fuera del SNC, y el NMO implica preferentemente el SNC. Las células inflamatorias, incluidas las células B y los macrófagos, a menudo se infiltran en el timo pero no el músculo diana en MG, mientras que la infiltración de células inflamatorias, principalmente leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, en NMO, siempre se observa en el órgano diana, la columna vertebral. Una comparación de la patogenia, particularmente la regulación inmune, entre MG y NMO es convincente, y ampliará nuestra comprensión de la patogénesis y ayudará en el desarrollo futuro de los tratamientos apropiados.

Varios estudios han investigado las comorbilidades autoinmunes en pacientes con MG. Aproximadamente el 15% de los pacientes con MG también son diagnosticados con otro trastorno autoinmune, que con mayor frecuencia afecta a pacientes con AChR-MG de inicio temprano. Entre estos trastornos, la enfermedad tiroidea autoinmune (ATD) es la más común en el 10% de los pacientes con MG, seguida de LES (1–8%) y AR (4%), y los anticuerpos más comunes incluyen anticuerpos antitiroideos, anti-peroxidasa, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. Curiosamente, los pacientes con timoma y

miastenia gravis son más susceptibles a los trastornos autoinmunes después de la timentomía que antes de la cirugía, probablemente debido a un alterado repertorio de células T.

También se han reconocido asociaciones entre NMOSD y otras enfermedades autoinmunes. Hasta el 30% de los pacientes con NMOSD se diagnostican con una enfermedad autoinmune coexistente, y el 40% de los pacientes con NMOSD presentan otros autoanticuerpos sin una enfermedad acompañante obvia. Las enfermedades más comunes incluyen el síndrome de SLE, SS, MG, ATD y antifosfolípidos, mientras que los anticuerpos más comunes comprenden: Anticuerpos antígenos nucleares antirrespirables, autoanticuerpos anti-SSA y anti-SSB y factor reumatoide. En la mayoría de los casos informados, el inicio de SLE precedió a NMOSD por varios años, mientras que los síntomas de NMOSD precedieron a SS por algunos años.

Con respecto a los mecanismos de las comorbilidades asociadas en pacientes con NMOSD, los factores genéticos y ambientales comunes se han postulado para facilitar la autoinmunidad, y las comorbilidades autoinmunes podrían contribuir parcialmente a la inmunopatogenia de NMOSD. Mecanismos similares también podrían aplicarse a las comorbilidades en pacientes con MG. (Figura 3)

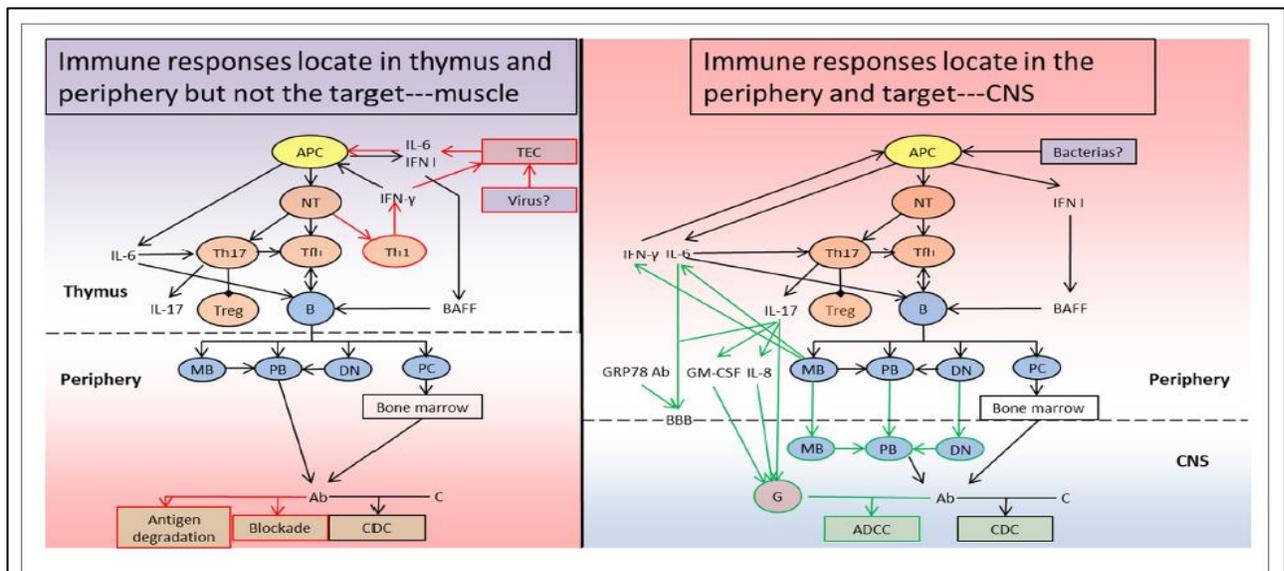


Figura 3: Diagrama esquemático de la inmunidad en: Miastenia Gravis y Neuromielitis óptica

Tanto MG como NMO se desarrollan sobre la base de factores predisponentes genéticos y ambientales susceptibles, que inician la inmunidad innata y activa la inmunidad adaptativa.

Las células T autorreactivas cooperan con las células B afines para generar linfocitos efectores y de memoria (29, 31). Los autoanticuerpos atacan a la NMJ junto con el complemento en MG. Y los autoanticuerpos junto con el complemento y las células inflamatorias destruyen el SNC después de romper el BBB en NMO.

Descripción epidemiológica a nivel mundial y regional

De todas las enfermedades coexistentes mencionadas anteriormente, la coexistencia de MG y NMOSD despierta un interés particular en los investigadores ya que es más frecuente que lo esperado en la población general. En un estudio de 117 pacientes con NMOSD se identificó una asociación con miastenia gravis de un 2% de los pacientes y se detectaron anticuerpos AChR en el 11% de los pacientes. En otro estudio de 164 pacientes con MG, 10-15% de los pacientes tenían una afectación del SNC que se parecía a una enfermedad similar a la NMO, la mitad de los cuales presentaba AQP4-IgG. Es probable que la MG tenga un curso benigno, pero la afectación del SNC es potencialmente más grave cuando se acompaña de timomas. Los anticuerpos AChR y los anticuerpos AQP4 pueden preceder el inicio de los síntomas relevantes, y los títulos de los dos anticuerpos tienden a estar correlacionados negativamente. En la mayoría de los casos, los síntomas de MG precedieron al inicio de NMOSD, y solo unos pocos pacientes desarrollaron MG después del inicio de NMOSD. La mayoría de estos pacientes tenían AChR-MG de inicio temprano, y el 70% tenía antecedentes de timectomía.

La AQP4 se expresa en el timo, y esto puede proporcionar una base patógena similar a la de AChR en MG. Además, la disminución en el número de Treg después de la timectomía puede contribuir aún más al desarrollo de NMOSD. AQP4 también se expresa en la NMJ; por lo tanto, la degeneración de la membrana postsináptica inducida por los anticuerpos AChR se postuló para iniciar la sensibilización AQP4 en el contexto del entorno inflamatorio en MG, y luego mediar la autoinmunidad contra AQP4. La principal asociación la presentan pacientes del género femenino en edad joven y se debe sospechar cuando existe afectación ocular en el paciente con miastenia.

En conclusión, ambas patologías son entidades poco frecuentes, sin embargo, su asociación ocurre con gran frecuencia más que la debida al azar ya que pueden formar parte de un espectro de patología autoinmune y no solo tratarse como entidades individuales. Los anticuerpos contra acetilcolina y AQP-4 aparecen años previo a la expresión de la enfermedad sin embargo existen reportes de casos donde muestran anticuerpos AQP-4 expresados en la membrana de las células tumorales (timoma). Es importante establecer una correcta correlación en ambas condiciones ya que esta asociación podría generar nuevos blancos terapéuticos.

Existen estudios recientes publicados en la literatura mencionando la presencia de anticuerpos AQP-4 en miastenia gravis sin encontrar una asociación directa por lo que el presente estudio pretende buscar la presencia de dichos marcadores.

➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Miastenia gravis es una enfermedad mediada por anticuerpos que afectan a la unión neuromuscular en específico los receptores de acetil colina, por otro parte la neuromielitis óptica presenta anticuerpos contra acuaporina 4 (Ab-AQP4). Existen subclases de pacientes con miastenia gravis que además asocian la presencia de Timoma y estos reportan la presencia de anticuerpos AQP-4; esto conlleva a precisar si los pacientes con miastenia gravis cursan con niveles elevados de acuaporinas ya que dicho marcador posibilitaría nuevos blancos terapéuticos.

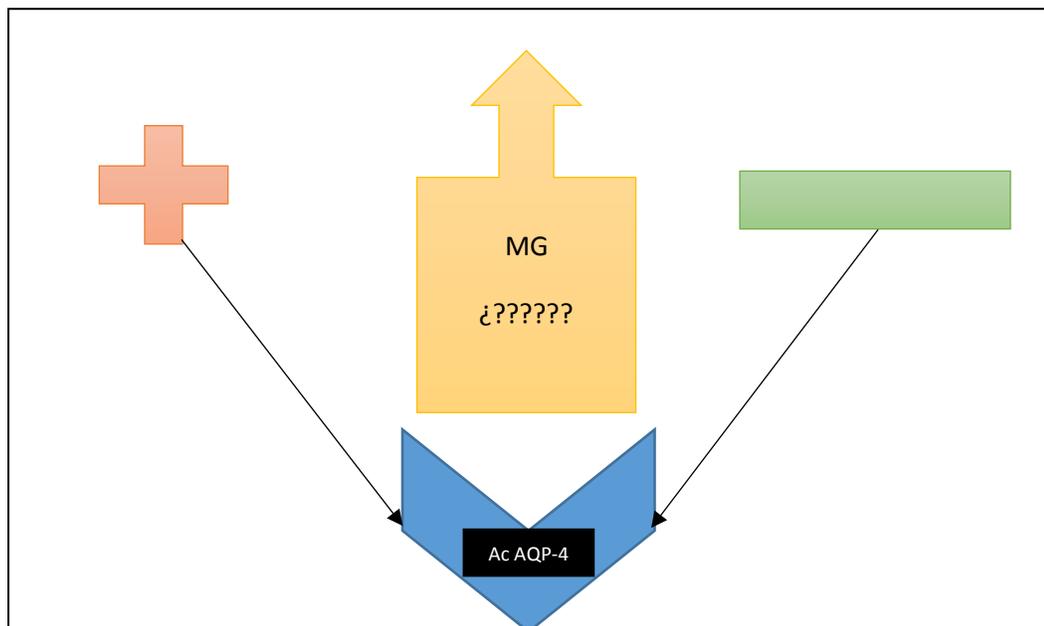
➤ **JUSTIFICACIÓN**

El entendimiento de los procesos fisiopatológicos en Miastenia Gravis y la posible relación con los anticuerpos de AQP-4 permitirá clasificarlos en un grupo inmunopatogénico diferente al actual para su posterior estudio y seguimiento.

Es importante recalcar que el estudio pertenece a la clínica registrada de nervio y musculo del Hospital General de México por lo que las solicitudes ya fueron entregadas, sin embargo, la recolección, organización y análisis de las variables a determinar es el principal objetivo de este proyecto.

➤ HIPÓTESIS

Corroborar la asociación y/o presencia de anticuerpos AQP-4 en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis como parte de un espectro de enfermedad autoinmune a pesar de que estos típicamente están presentes en la neuromielitis óptica.



➤ OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar los niveles de Aquaporina-4 (AQP-4) en pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis.

Objetivos específico:

- Correlacionar los niveles de AQP-4 con variables de asociación.
- Describir las principales variables demográficas en los pacientes con niveles elevados de AQP-4.

➤ **METODOLOGÍA**

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo y analítico

Estudio de los expedientes clínicos con diagnóstico de miastenia gravis con SOLICITUD previa para la determinación de niveles de anticuerpos aquaporina- 4.

POBLACIÓN

Expedientes clínicos de la clínica de nervio y musculo del servicio de Neurología del Hospital General de México

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra será a conveniencia del investigador ya que actualmente se cuenta con un número de 35 pacientes incluidos en la clínica de nervio y musculo.

De manera práctica ponemos la fórmula a utilizar para un tamaño de muestra para una estimación de proporciones:

$2^2 = \text{Seguridad} = 95\%$	$n = (2^2 \times p \times q) / d^2$
$p = \text{Proporción esperada} = 50\% .5$	$n = (4 \times .5 \times .9) / .5$
$q = 1-p = (1-0.1 = .9)$	$n = 1.8 / .5$
$d = \text{Precisión} (5\% = 0.05)$	$n = 3.6 \times 10$
	$n = 36$

CRITERIOS:

Inclusión: Expedientes clínicos completos pertenecientes a la clínica de nervio y musculo del servicio de Neurología y Neurocirugía.

Exclusión: Expedientes con ausencia de datos a valorar

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

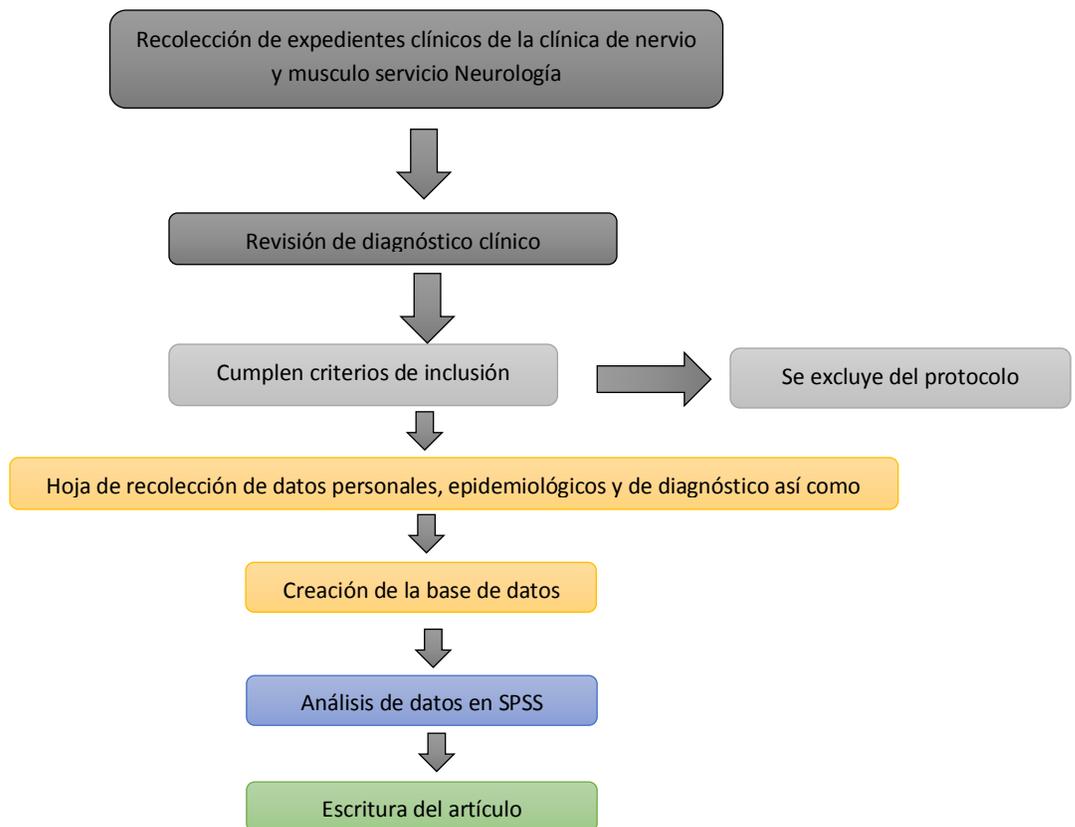
Independientes: Determinación de niveles de Anticuerpos Acuaporina-4

Dependientes: Pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis.

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<u>Independiente</u>	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis estadístico
Niveles de Ab-AQP-4	Niveles séricos de los anticuerpos	Cuantitativa	(+)/(-)	Descrip
<u>Dependientes</u>				
Miastenia gravis	Enfermedad en la unión neuromuscular secundaria a Ac. Ach	Dicotómica	Si/No	Descrip
Edad	Número de años del paciente	Cuantitativa	0-100 años	Descrip
Sexo	Género del paciente	Cualitativa	M/F	Descrip
Tiempo_evolución	Tiempo de evolución desde el momento del diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa	0-100 años	Descrip
Procedencia	Lugar de origen de una persona	Cualitativa	Descriptivo	Descrip
AHF	Antecedentes previos de la enfermedad en la familia	Dicotomica	Si/No	Descrip
P_estimul	Estudio diagnóstico en M.G	Dicotomica	Si/No	Descrip
Ac_Ach	Estudio diagnóstico en M.G	Dicotomica	Si/No	Descrip
Ac_Musk	Estudio diagnóstico en M.G	Dicotomica	Si/No	Descrip
TAC	Estudio diagnóstico en M.G	Politomica	Descriptivo	Descrip
P_Tiroideo	Estudio diagnóstico en M.G	Dicotomica	Si/No	Descrip
P_Func_Resp	Estudio diagnóstico en M.G	Dicotomica	Si/No	Descrip
Timectomia	Tratamiento quirurgico en MG	Politomica	Descriptivo	Descrip
P_Inmuno	Estudio diagnóstico en M.G	Dicotomica	Si/No	Descrip

PROCEDIMIENTO



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2018					
	May/Jun	Jul/Agost	Sep/Oct	Nov/Dic	Ene/Feb	Mar/Abri
Búsqueda de antecedentes y redacción del marco teórico						
Elaboración de planteamiento del problema, objetivo hipótesis, criterios de inclusión y exclusión						
Revisión de expedientes						
Organización y análisis de resultados						
Aceptación del protocolo de investigación						
Discusión y conclusiones						
Redacción de artículo científico						
Envío del artículo y realización de correcciones						

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva como: Medias, rangos, porcentajes y desviación estándar para variables continuas y categóricas.

La estadística analítica se realizará para variables cuantitativas con T-student, para variables dicotómicas test de χ^2 , para la asociación entre los niveles de acuaporina y pacientes con miastenia gravis con o sin timoma se realizará correlación de Pearson, finalmente para la asociación de riesgo se usará un análisis uni y multivariado mediante regresión logística ajustado con variables basales y periféricas. En todos los casos se considerará un poder (beta) de 80%, un nivel de significancia del 5%.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente protocolo se encuentra apegada al reglamento General de Salud en Materia de investigación para la Salud. Título II Capítulos 1, 3-5.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El presente proyecto de investigación tiene la importancia de poder profundizar en el tema de inmunopatología de los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis en la participación de

posibles nuevos marcadores como anticuerpos Ab-AQP4. Las posibles variables de asociación pueden encaminarse a futuro nuevos blancos terapéuticos

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Financieros: 1 médico de base en la clínica de nervio y musculo y 1 Residente

Materiales: Expedientes clínicos del Servicio de Neurología y Neurocirugía

Financieros: Ninguno

RECURSOS NECESARIOS

Ninguno

➤ RESULTADOS

Se evaluaron 35 expedientes de la clínica de nervio y musculo en el servicio de Neurología y Neurocirugía de los cuales todos cumplieron criterio de inclusión, no hubo división de grupos sin embargo se realizaron análisis por bloques tomando la variable sexo, edad y AQP-4 positivo o negativo. No se presentaron pérdidas durante el desarrollo del proyecto. Las características demográficas incluyendo maniobras basales y confusoras del presente estudio de investigación se analizaron para las variables de distribución normal con media, desviación estándar y t-Student de un factor, para las variables de distribución libre: mediana, rango intercuartil (25 - 75) (Figura 12.1).

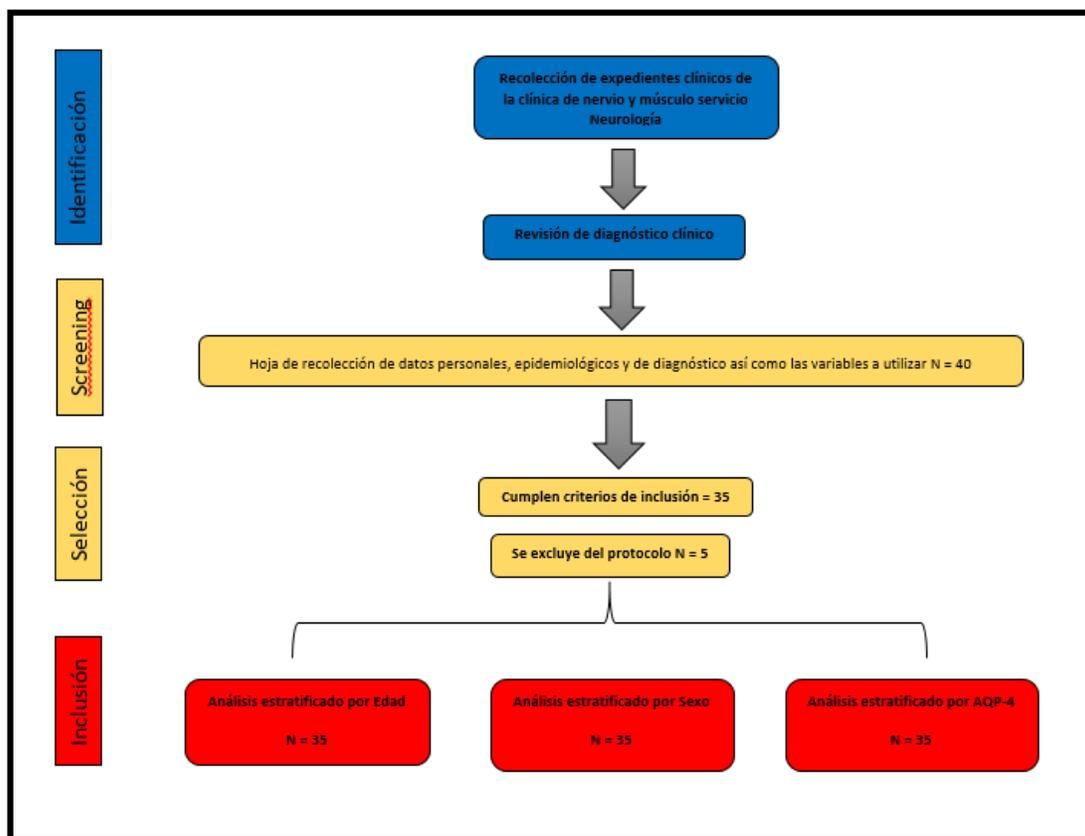


Figura 12.1: Número de pacientes que ingresan al proyecto de investigación

En el presente estudio de investigación no hubo necesidad de sustituir valores inconclusos, (Tabla 12.1) se muestran los datos demográficos y las maniobras basales.

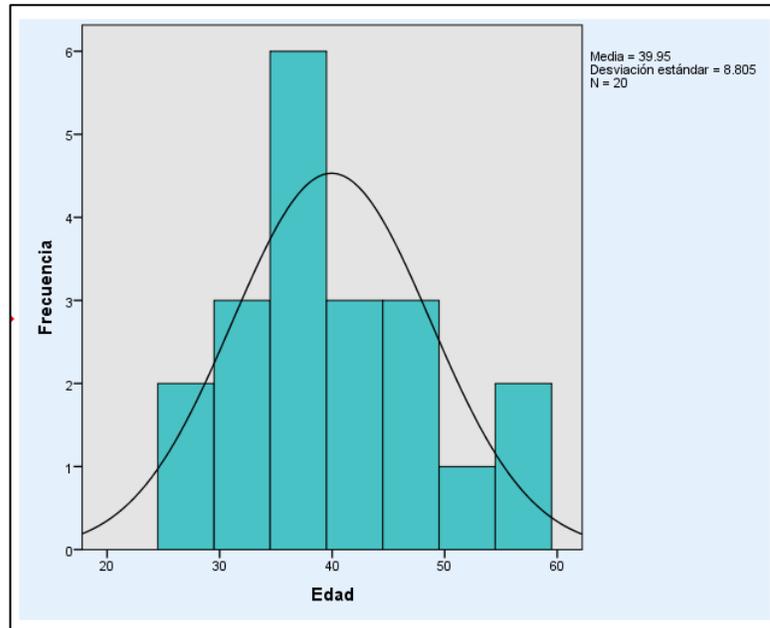
Tabla 12.1: Datos demográficos

**Global
(N = 35)**

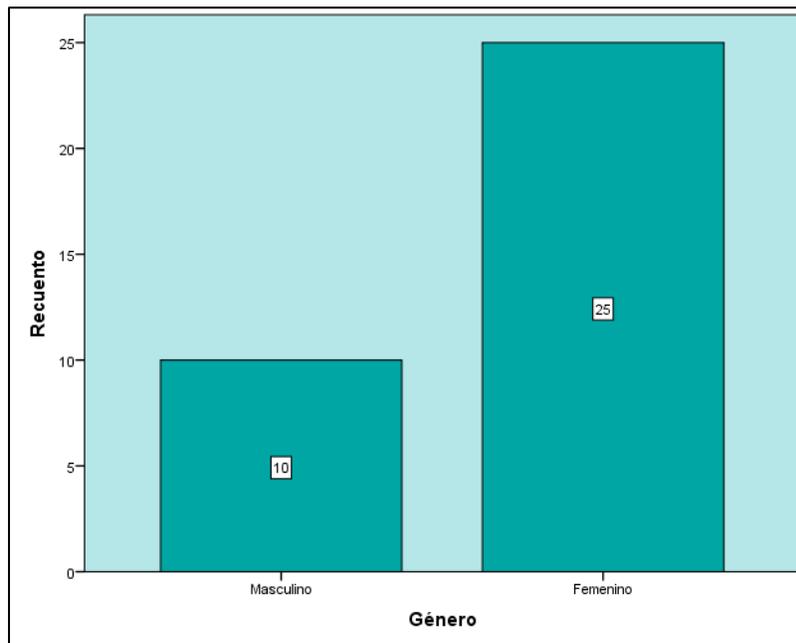
*Edad	39.9 (± 8.8)
<u>Género</u>	
Masculino (%)	10 (28.6)
Femenino n (%)	25 (71.4)
** Activo n (%)	35 (100)
**Tiempo_evolución	4 (1 - 7)
Anticuerpos AQP-4	
Positivo No (%)	32 (91.4)
Negativo No. (%)	3 (8.6)
Timectomia	
Si n (%)	10 (28)
No n (%)	7 (20)
AHF	
Si n (%)	0 (0)
No n (%)	35 (100)

La media de edad para el grupo de investigación fue de 39 años \pm 8 (Gráfica 12.1), para el género: 54% (19) correspondieron al sexo masculino y para el sexo femenino es del 46, el 100% de los pacientes se encontraba como paciente activo dentro de las instalaciones del Hospital General de México, respecto al tiempo de evolución la mediana en años fue de 4 años con un rango entre uno y siete años. Los pacientes sometidos a timectomía en el grupo de investigación fueron 10 correspondientes al 28%, el 20% correspondientes a siete no fue sometido a procedimiento quirúrgico sin embargo de los 35 expedientes evaluados 18 no presentaban dicho antecedente por lo que se considera como dato perdido. Finalmente, ninguno de los pacientes tenía como antecedente a algún otro familiar con antecedente de miastenia gravis.

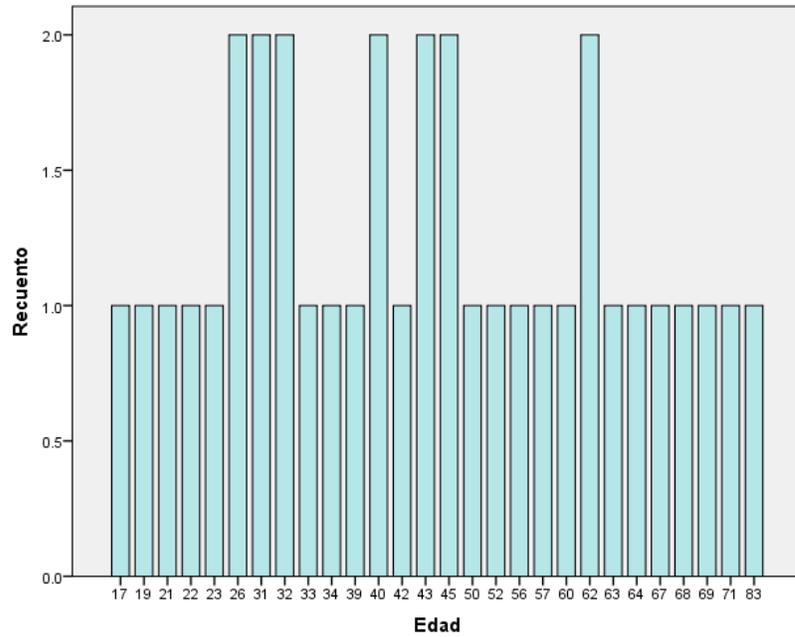
*Media y desviación estándar / **Mediana y rango intercuartil / M.V = Migraña Vestibular



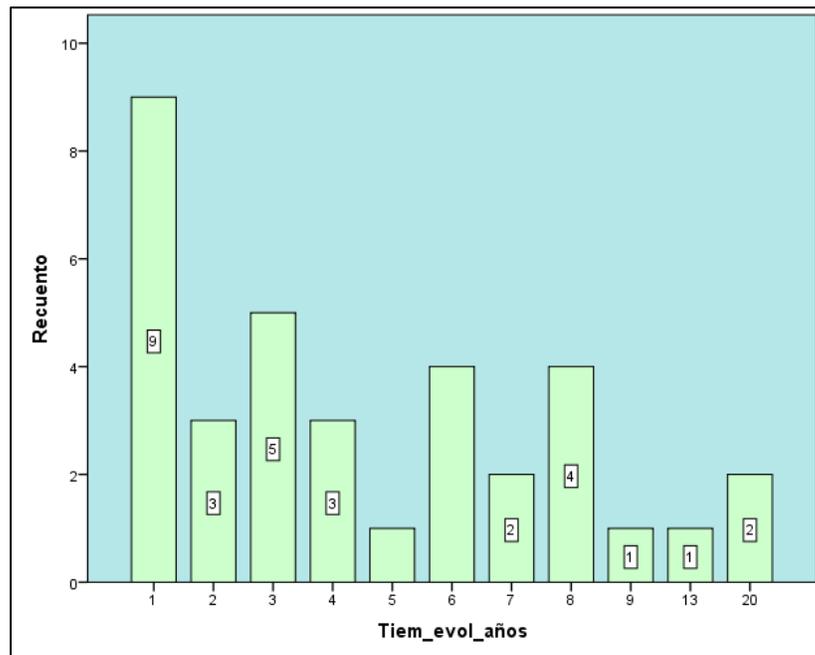
Gráfica 12.1: Distribución de frecuencias por edad en el grupo de investigación.



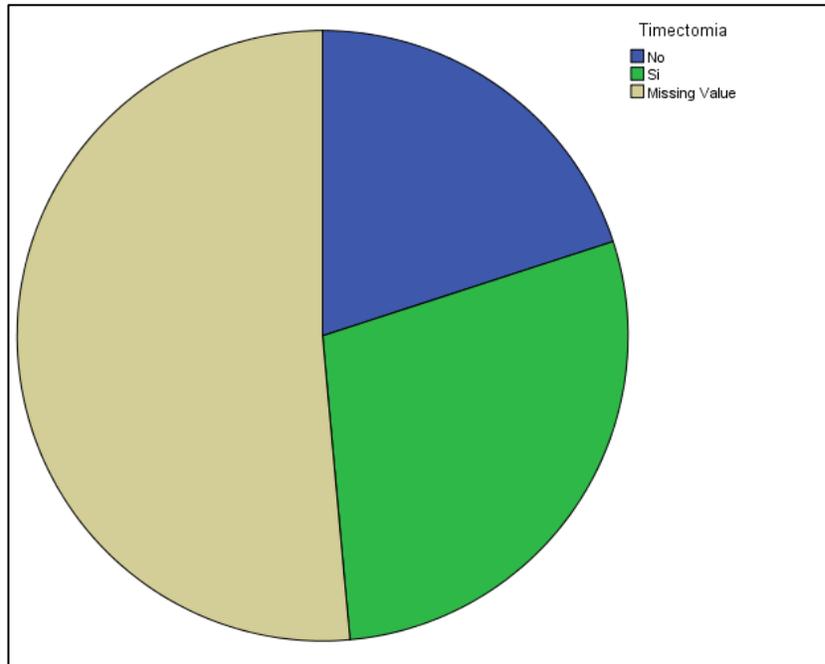
Gráfica 12.2: Distribución de frecuencias por: Género en el grupo de investigación



Gráfica 12.3: Distribución de frecuencias por edad en el grupo de investigación



Gráfica 12.4: Distribución de frecuencias por tiempo de evolución en el grupo de investigación



Gráfica 12.5: Distribución de frecuencias: Timectomía en el grupo de investigación

Dentro del grupo de investigación en la clínica de nervio y musculo se encuentran registrados 35 pacientes de los cuales dos pacientes tienen 20 años de evolución con la patología, un paciente 13 años, cuatro pacientes ocho, cinco pacientes tres años, sin embargo, el mayor número de pacientes tiene un tiempo de evolución de un año.

Tabla 12.2: Variables confusoras

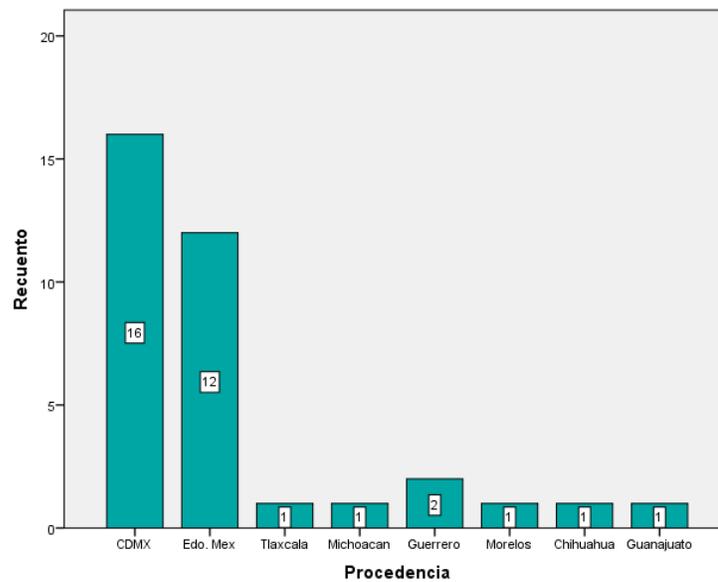
Variables	Global	Variables	Global
Confusoras	(N = 35)	Confusoras	(N = 35)
* Procedencia		** Tx_actual	
1 n (%)	16 (45)	1 n (%)	20 (57.1)
2 n (%)	12 (34)	2 n (%)	5 (14.3)
3 n (%)	1 (2.9)	3 n (%)	3 (8.6)
4 n (%)	1 (2.9)	4 n (%)	2 (5.7)
5 n (%)	2 (5.7)	5 n (%)	1 (2.9)
6 n (%)	1 (2.9)	6 n (%)	2 (5.7)
7 n (%)	1 (2.9)	7 n (%)	2 (5.7)
8 n (%)	1 (2.9)		
Prueba_estim		Perfil_tiroid	
Normal n (%)	2 (5)	Normal n (%)	15 (42)
Alterado n (%)	28 (80)	Alterado n (%)	2 (5.7)
M.V. n (%)	5 (14)	M.V. n (%)	18 (51)
TAC		Ac_musk	
Normal n (%)	7 (20)	Negativos n (%)	1 (2.9)
Hiperp_linfoide n (%)	8 (22.9)	Positivos n (%)	1 (2.9)
Timoma n (%)	1 (2.9)	M.V. n (%)	33 (94.3)
M.V. n (%)	19 (54.3)		
Func_resp		Ac_Ach	
Normal n (%)	2 (5)	Negativo n (%)	1 (2.9)
Restrictivo n (%)	6 (17)	Positivo n (%)	22 (62.9)
M.V. n (%)	27 (77)	M.V. n (%)	12 (34.3)
Perfil_inm			
Normal n (%)	1 (2.9)		
Alterado n (%)	0 (0)		
M.V. n (%)	34 (97)		

*Procedencia: 1: C.D de México, 2: E. de México, 3: Tlaxcala, 4: Michoacán, 5: Guerrero, 6: Morelos, 7: Chihuahua, 8: Guanajuato.

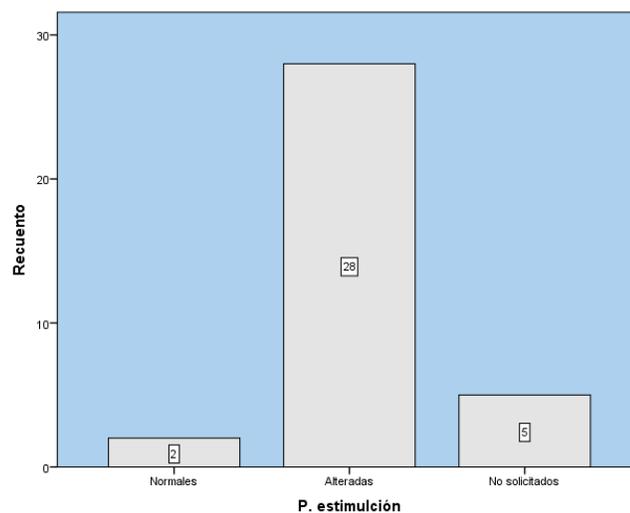
** Tratamiento previo: 1: Mestinson, 2: Mestinson + Azatioprina, 3: Mestinson + Azatioprina + Prednisona, 4: Plasmaferesis, 5: Mestinson + Prednisona, 6: Timectomia + Plasmaferesis, 7: Azatioprina.

Respecto a las variables confusoras para la variable procedencia el 45% (16) es originario de la ciudad de México, seguido por un 34% (12) del Estado de México y en promedio un 3% para el resto de la población. Para la variable Prueba de estimulación el 80% de los pacientes se encuentra alterada y solo el 5% (2) se encontró una valoración normal. Para la variable TAC el 22% (8) de los pacientes presentó una hiperplasia linfoidea, el 20% (7) presentó un estudio normal, y solo 1 paciente presentó datos de timoma. Respecto a los test de función respiratoria 17% (6) presentaron una valoración anormal mostrando alteración de tipo restrictivo y solo en el 5% (2) se encontró normalidad en el estudio. En el perfil inmunológico se encontró a un solo paciente con estudio normal y el resto de los

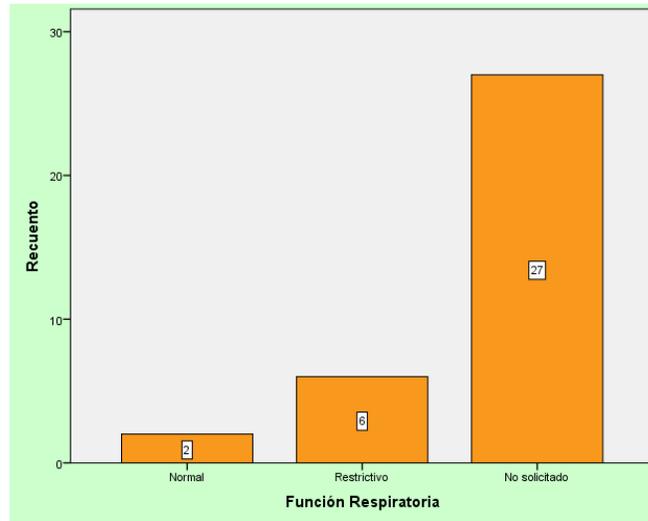
pacientes 97% no contaba con dicha valoración por lo que se consideró como dato perdido. Respecto al tratamiento actual el 57% (20) se encontraba bajo tratamiento con mestinón sin embargo se sabe que cuando este tratamiento no es suficiente se realizan combinaciones como mestinon con azatioprina correspondiente al 14%, mestinon, azatioprina y prednisona 8.6%. En el perfil tiroideo el 42% (15) de los paciente presentó estudios normales y solo el 5.7% (2) se encontró alterado. Finalmente respecto a los anticuerpos para acetilcolina el 62% (22) se encontreaban positivos y para los anticuerpos anti Musk solo el 3% (1) se encontró positivo.



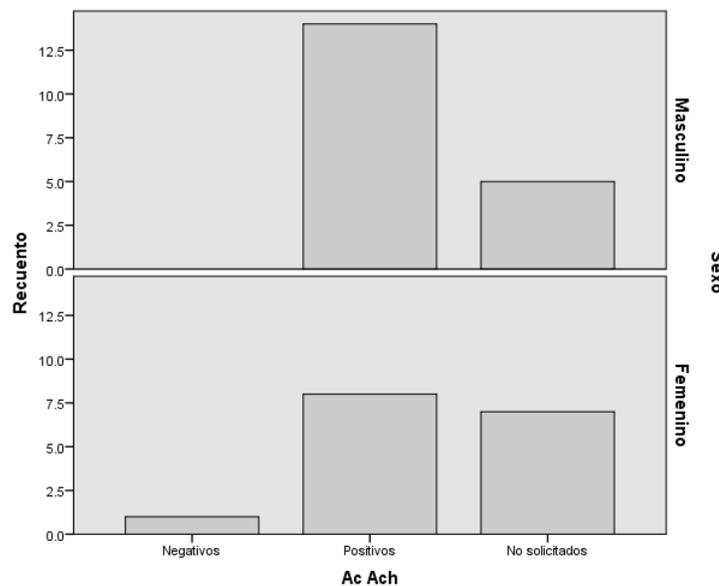
Gráfica 12.6: Distribución de frecuencias por: Procedencia en el grupo de investigación.



Gráfica 12.7: Distribución de frecuencias por: Prueba de estimulación en el grupo de investigación

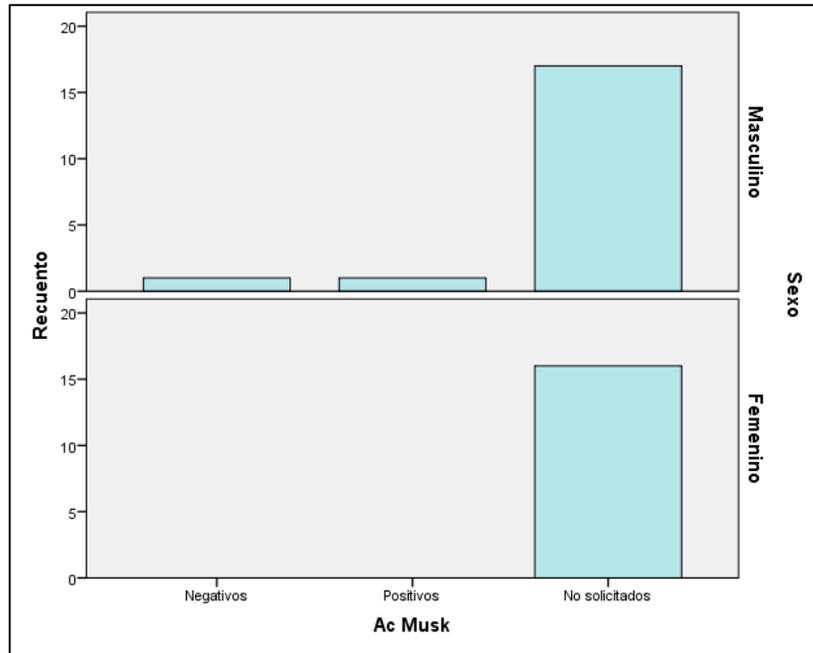


Gráfica 12.8: Distribución de frecuencias por: Test de función respiratoria en el grupo de investigación

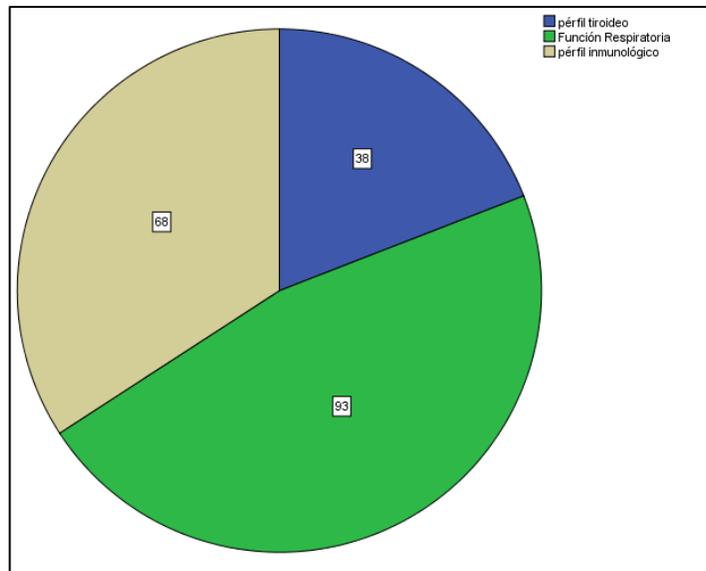


Gráfica 12.9: Distribución de frecuencias por: Anticuerpos Ach en el grupo de investigación

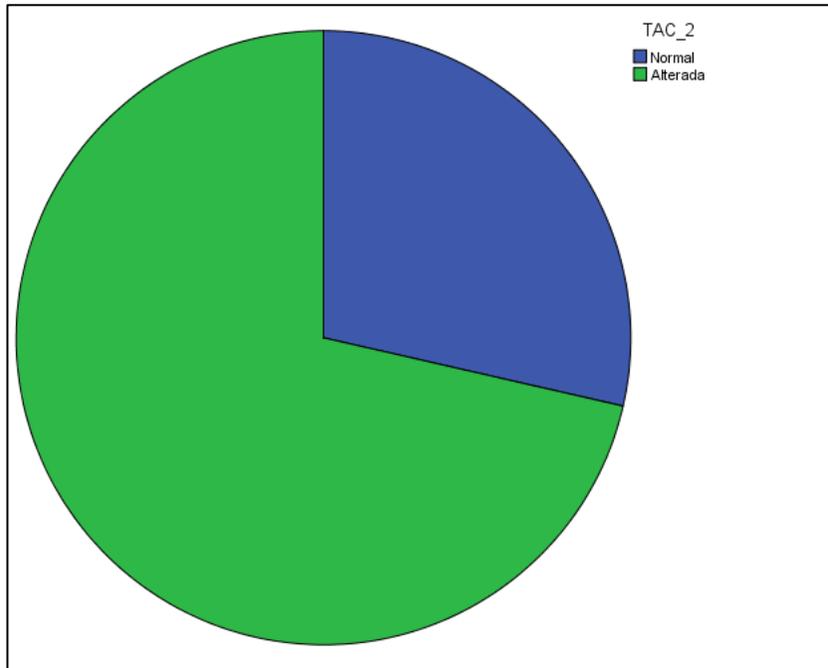
Dentro de la variable anticuerpos la distribución por géneros para el valor masculino tiene una mayor frecuencia dentro del grupo de investigación, llama la atención de que existe un porcentaje elevado de datos perdidos, dicho fenómeno se presenta en la misma proporción para la variable: Anti-Musk, pruebas, perfil tiroideo, pruebas de función respiratorio, timectomia y perfil inmunológico.



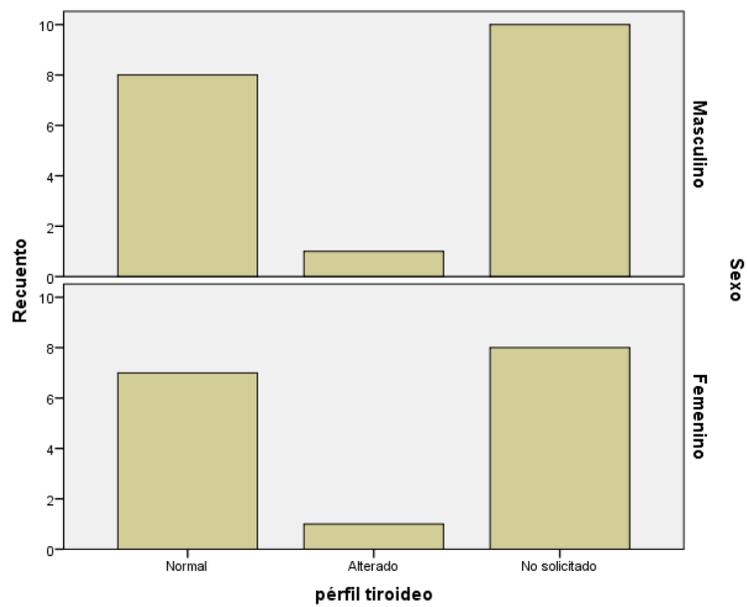
Gráfica 12.10: Distribución de frecuencias por: Anticuerpos Musk en el grupo de investigación



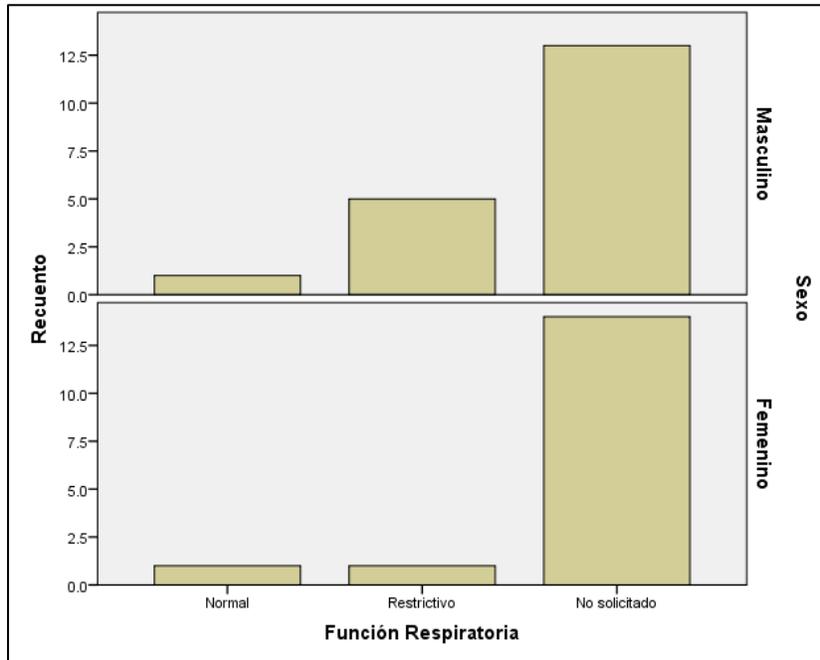
Gráfica 12.11: Distribución de frecuencias por: Pruebas en el grupo de investigación.



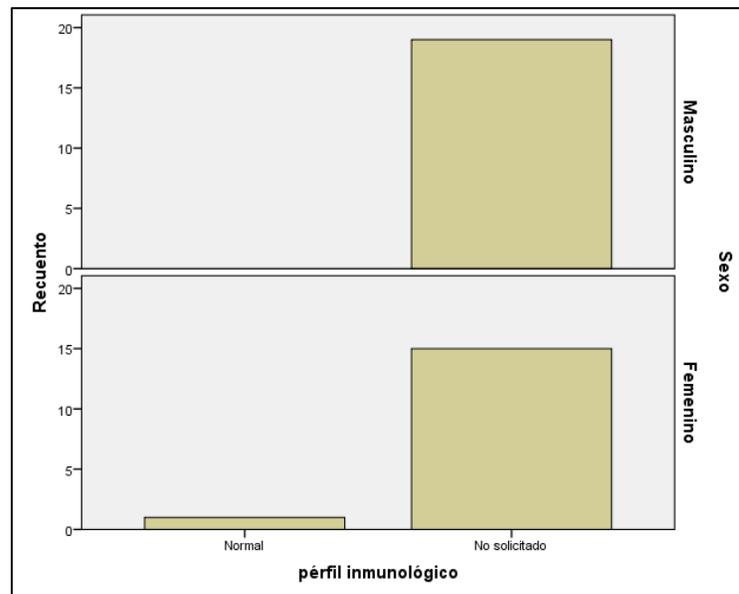
Gráfica 12.12: Distribución de frecuencias por: TAC en el grupo de investigación.



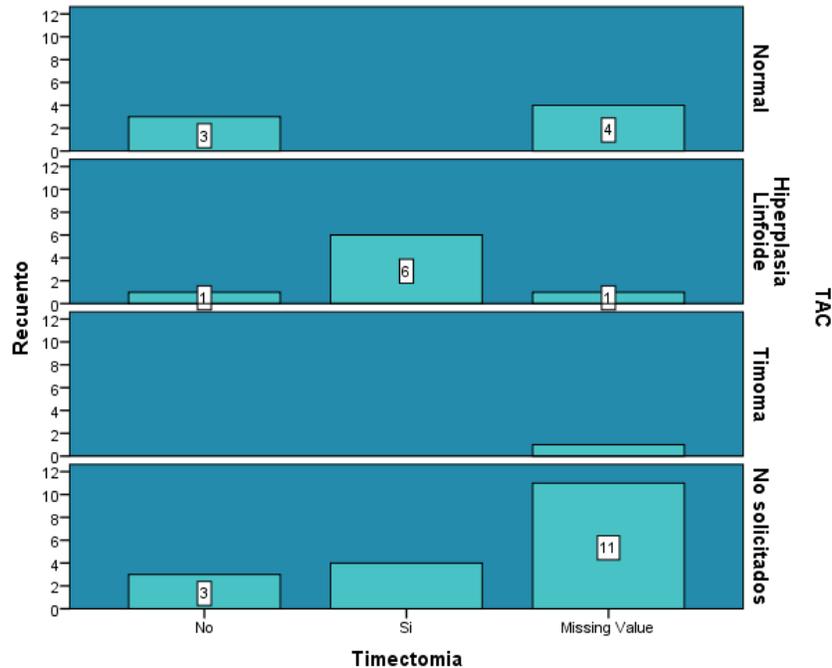
Gráfica 12.13: Distribución de frecuencias por: Perfil tiroideo y género en el grupo de investigación.



Gráfica 12.14: Distribución de frecuencias por: Test de función respiratoria y género en el grupo de investigación.



Gráfica 12.15: Distribución de frecuencias por: perfil tiroideo y género en el grupo de investigación.



Gráfica 12.16: Distribución de frecuencias por: Timectomia y TAC en el grupo de investigación.

Para la variable timectomia aquellos pacientes que presentaron un estudio con datos sugestivos de hiperplasia linfoidea fueron 6, teniendo en cuenta que 11 pacientes no presentaron la toma de dicha valoración. Para los pacientes identificados a los cuales no se les realizó procedimiento quirúrgico fueron un numero de tres sin embargo se encontró antecedente de estudio por TAC con normalidad y un paciente con datos de hiperplasia linfoidea.

Análisis Univariado.

El análisis de correlación se realizó mediante p de Pearson evaluando la asociación entre anticuerpos y la presencia o no de timectomia (Tabla 12.3), en ella se observa que no existe asociación estadísticamente significativa entre los grupos de investigación.

	Coefficiente de correlación	p
Timoma		
Ac_AQP-4	.019	0.186
Hiperplasia		
Ac_AQP-4	.019	0.

Normal		
Ac_AQP-4	.019	0.

Tabla 12.3: Coeficiente de Correlación de Pearson

Análisis Bivariado

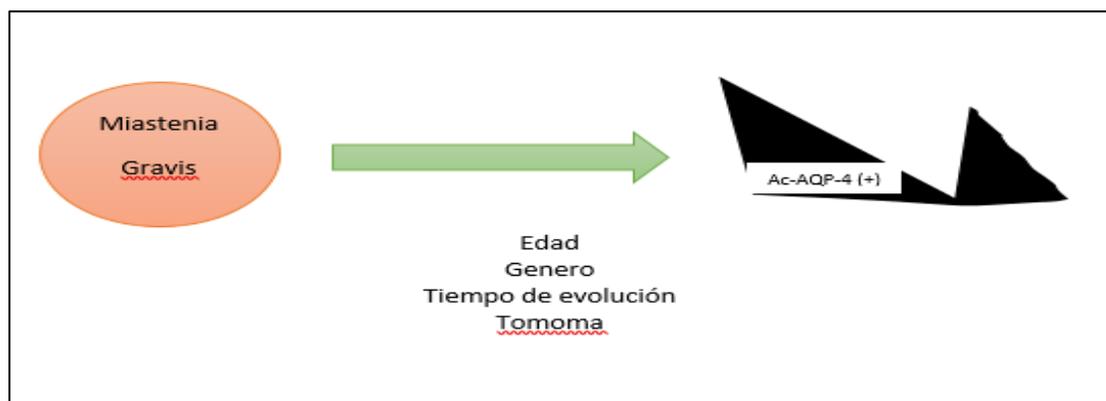


Figura 12.2: Diseño experimental, pacientes con miastenia gravis y variable de desenlace Ac-AQP-4 (+) junto a maniobras basales y periféricas necesarias a considerar.

El análisis bivariado se realizó mediante el modelo de regresión de logística entre las frecuencia de presentación de los anticuerpos Ac AQP-4 y genero encontrando una OR = -14 con $p = 0.181$. En el caso del modelo ajustado: la variable prueba de estimulación $p = 0.776$ con OR = .38 IC (95% = 0.00 – 000) la variable Ac Ach (+) un valor de $p = 0.00$ con una OR = 30 IC (95% = 0.00 – 0000), la variable perfil tiroideo $p = 0.897$ con OR -19 IC (95% = 0.00 – 000). Finalmente en el caso de la variable perfil inmunológico obteniendo un valor de $p = 0.803$ con una OR = -.46 IC (95% = 0.00 - 000). (Tabla 12.4)

Asociación	OR	(IC 95%)	P	B
Sexo	-14	0.0 - 000	0.181	.255
P. estimulación	.38	0.0 - 000	0.776	.943
Ac Ach (+)	30	0.0 - 000	0.604	.834
Perfil tiroideo	-19	0.0 - 000	0.897	.097
Perf. Inmuno	-46	0.0 - 000	0.803	.231

Tabla 12.4: Modelo de regresión logística entre el diagnóstico de miastenia gravis y la variable Ac-AQP-4 (+).

➤ DISCUSIÓN:

1. Aspectos generales del estudio:

El principal objetivo del presente proyecto de investigación fue comprobar la presencia de anticuerpos antiacuporina A-4 en los pacientes con diagnóstico de Miastenia gravis. Debido a que actualmente solo existen reportes de casos en dicho tema de investigación en este momento se realizó la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de miastenia gravis de la clínica de nervio y musculo del hospital general de México.

Fue un estudio observacional, retrospectivo, al ser un estudio no experimental no se realizó aleatorización y cegamiento de los pacientes.

2. Aspectos demográficos:

Los resultados obtenidos mostraron que las variables demográficas de nuestro grupo de investigación se mantienen de manera homogénea, haciendo notar que la proporción hombre mujer se encuentra 10:25, como lo describe Bichuetti en su artículo Demyelinating disease in patients with myasthenia gravis, obtenemos resultados semejantes donde hay predominio para el sexo femenino, respecto a la variable edad al momento del diagnóstico a pesar de que los pacientes con miastenia tienen un inicio de los síntomas en edad adulta en nuestros grupos de investigación no todos los pacientes presentaban dicho antecedentes, sin embargo la mediana de edad se encontraba en 39.9, así como lo describe el Dr. Bradl y colaboradores la media de edad de los grupos de investigación fue entre la cuarta y quinta década de la vida. El diagnóstico final de nuestro grupo de investigación se basó en los criterios de clasificación de Osserman.

Debido al tiempo de evaluación y al grupo de investigación se enrolaron a 35 expedientes de la clínica de nervio y músculo del hospital general de México, este número de pacientes tiene un tiempo promedio de entre uno y siete años de diagnóstico, llama la atención que dicha clínica se encuentra registrada ante el comité de investigación dentro de las instalaciones del HGM.

3. Instrumento de evaluación

El instrumento de evaluación fue mediante la determinación de anticuerpos anti acuporina a-4. Llama la atención que existen otros anticuerpos tales como: Anti Musk, anti Ach como los utilizados en el estudio por el Dr. Ami-Moghaddam en la Universidad de Saint Louis: The molecular basis of water transport in the brain. Debido a que los anteriores anticuerpos sirven para el diagnóstico y se encuentran presentes en la neuromielitis óptica no se consideraron óptimos como herramienta de evaluación en pacientes con miastenia gravis por lo que no fueron utilizados como objetivo principal en este estudio de investigación.

4. Comorbilidad

En nuestro grupo de investigación la valoración instrumentada se evaluó en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis sin embargo llama la atención que en estudios realizados por el Dr Chan y colaboradores en: Coexisting autoimmune channelopathies: neuromyelitis optica with myasthenia gravis se demostraron dos cosas: 1) Puede existir un periodo de latencia desde el diagnóstico de miastenia gravis hasta la presencia de los anticuerpos AQP-4. 2) Los anticuerpos solo están presentes en aquellos pacientes con diagnóstico de miastenia gravis y timoma. En nuestro grupo de investigación la determinación de anticuerpos se realizó en el momento que el paciente forma parte de la clínica de nervio y musculo, llama la atención que en el seguimiento la valoración por TAC de tórax mostro diferentes resultados como los citados a continuación: 1) Normal, 2) Hiperplasia, 3) Timoma. 4) Estudio no solicitado. Debido al numero de pacientes no se pudo hacer un análisis estratificado para poder diferenciar cada una de dichas categorías.

5. Metodología

Para la recolección de datos el investigador principal realizó un mínimo de 3 consultas por paciente, en cada una de ellas se interrogaron los principales síntomas, se solicitaron niveles de ac AQP-4 y se verifico la presencia de pruebas complementarias.

Una de las debilidades del presente proyecto de investigación fue el tamaño de muestra (35 pacientes) sin embargo al ser un estudio observacional y retrospectivo se pretende observar el comportamiento de las variables en el grupo de investigación, se tuvo como limitante que el diagnóstico de miastenia gravis está presente solo en servicios especializados como en Neurología del HGM, a pesar de ello nuestro tamaño de muestra para inferir una proporción nos dio un total de 36 por lo que se estuvo al margen de lo solicitado. Por otro lado, una de las fortalezas del estudio fue ser parte de la línea de investigación de la clínica de nervio y musculo por lo que el presente estudio podrá modificar los objetivos y/o variables a estudiar lo anterior permitirá mejorar los futuros proyectos de investigación

6. Variables

El análisis univariado muestra mediante la correlación de Pearson que no existe tal asociación encontrando una p estadísticamente no significativa sin embargo debido a la complejidad del sistema inmune y la miastenia gravis podemos considerar otras múltiples asociaciones por lo cual se decidió buscar una asociación mediante un análisis multivariado con regresión logística sin embargo podemos concluir que tanto el valor de p y las OR no se encuentra dicha asociación. Finalmente, en el modelo de regresión ajustado por las variables basales y periféricas se vuelve encontrar dicho resultado. Lo anterior contrasta con lo publicado en los artículos por Lucchinetti, C.F. y Col donde describe que los pacientes con timoma y miastenia gravis son más susceptibles a los trastornos autoinmunes después de la timectomía; dicho esto podemos aclarar que a 21 pacientes incluidos en el estudio se les solicitaron los niveles de AQP-4 meses posteriores al tratamiento, con lo anterior podemos inferir un sesgo de selección ya que dicho anticuerpos se pudieron haber negativizado en el momento del estudio. Por otro lado Mandler, R.N. y Col publican en un estudio de 164 pacientes con MG que un 10-15% de los pacientes tenían una afectación del SNC que se parecía a una enfermedad similar a la NMO, la mitad de los cuales presentaba AQP4-IgG; en contraste a este estudio de

investigación los pacientes de nuestro estudio no fueron valorados mediante algún estudio de imagen a nivel de columna ya que la afectación del SNC es potencialmente más grave cuando se acompaña de timomas.

Por otro lado como lo describe Mandler, R.N. y Col los síntomas de MG precedieron al inicio de NMOSD, y solo unos pocos pacientes desarrollaron MG después del inicio de NMOSD.

Como lo describe Ahmed, W. y Col donde menciona que la principal asociación la presentan pacientes del género femenino en edad joven y se debe sospechar cuando existe afectación ocular en el paciente con miastenia; en este estudio debido a que no existió una estratificación por la variable genero no se pudo diferenciar dichas publicaciones.

Finalmente como lo menciona Chan, K.H y Col. Ambas patologías son entidades poco frecuentes sin embargo su asociación ocurre con gran frecuencia más que la debida al azar; en este estudio no se encuentra dicha asociación clínica ni estadísticamente significativa, sin embargo dichos resultados pueden ser debido al tamaño de muestra y a la falta de estratificación por grupos además del momento de la determinación de los anticuerpos en el grupo de investigación.

7. Futuras consideraciones

Estratificación por grupos: En base a los antecedentes descritos en el marco teórico encontramos que una mayor cantidad de pacientes con diagnóstico de timoma y miastenia gravis presentaba positividad para los anticuerpos para AQP-4

La complejidad para la valoración del sistema inmunológico justifica la implementación de otras variables diagnósticas tales como: Edad, sexo, imagen por TAC así como la positividad de otros anticuerpos como en el caso de los: Anti Musk

➤ CONCLUSIONES:

En este proyecto de investigación se evaluó la determinación de anticuerpos AQP-4 en pacientes con miastenia gravis, la hipótesis fue corroborar la asociación y/o presencia de anticuerpos AQP-4 como parte de un espectro de enfermedad autoinmune a pesar de que estos típicamente están presentes en la neuromielitis óptica.

1. En el presente estudio se encontró que no existe información clínica ni estadísticamente significativa para sustentar una posible correlación de la presencia de anticuerpos AQP-4 en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis.
2. Se sugiere solicitar imagen de IRM de columna para corroborar posibles lesiones semejantes de NMO en pacientes con diagnóstico reciente de miastenia gravis.
3. Se sugiere solicitar en futuros protocolos de investigación niveles Ac AQP-4 antes y después de la timentomía ya que este puede ser un factor para el cambio de respuesta autoinmune a lo largo de la evolución en la enfermedad.
4. Se sugiere considerar dentro de futuros proyectos, semiología relacionada a fatiga muscular en pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica.

➤ REFERENCIAS:

1. Ami-Moghaddam, M., Ottersen, O.P. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 991–1001.
2. Ananth, J., Davies, R., Kerner, B. Psychosis associated with thymoma. *J. Nerv.Ment. Dis.* 172, 556–558.
3. Antoine, J.C., Camdessanche, J.P., Absi, L., Lassabliere, F., Feasson, L. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 62, 978–980.
4. Auguste, K.I., Jin, S., Uchida, K., et al. Greatly impaired migration of implanted
5. aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury. *FASEB J.* 21, 108–116.
6. Bichuetti, D.B., de Barros, T.M., Oliveira, E.M.L., et al. Demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Arq. Neuropsiquiatr* 66, 5–7.
7. Bradl, M., Misu, T., Takahashi, T., Watanabe, M., Mader, S., et al. Neuromyelitis
8. optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann. Neurol.* 66, 630–643.
9. Chan, K.H., Lachance, D.H., Harper, C.M., Lennon, V.A. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 36, 651–658.
10. Chan, K.H., Pittock, S.J., Lennon, V.A. Coexisting autoimmune channelopathies: neuromyelitis optica with myasthenia gravis. *Neurology* 70, A236 (Abstract).
11. Chan, K.H., Ramsden, D.B., Yu, Y.L., et al. NMO-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *Eur. J. Neurol.* 16, 310–316.
12. Cheuk, W., Tsang, W.Y., Chan, J.K. Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of the thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am. J. Surg. Pathol.* 29 (3), 415–419.
13. Cree, B.A.C., Goodin, D.S., Hauser, S.L. Neuromyelitis optica. *Semin. Neurol.* 22, 105–122.
14. Ami-Moghaddam, M., Ottersen, O.P., 2003. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 991–1001.
15. Ananth, J., Davies, R., Kerner, B., 1984. Psychosis associated with thymoma. *J. Nerv. Ment. Dis.* 172, 556–558.
16. Antoine, J.C., Camdessanche, J.P., Absi, L., Lassabliere, F., Feasson, L., 2004. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 62, 978–980.
17. Auguste, K.I., Jin, S., Uchida, K., et al., 2007. Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury. *FASEB J.* 21, 108–116.
18. Bichuetti, D.B., de Barros, T.M., Oliveira, E.M.L., et al., 2008. Demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Arq. Neuropsiquiatr* 66, 5–7.
19. Bradl, M., Misu, T., Takahashi, T., Watanabe, M., Mader, S., et al., 2009. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann. Neurol.* 66, 630–643.
20. Chan, K.H., Lachance, D.H., Harper, C.M., Lennon, V.A., 2007. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 36, 651–658.

21. Chan, K.H., Pittock, S.J., Lennon, V.A., 2008. Coexisting autoimmune channelopathies: neuromyelitis optica with myasthenia gravis. *Neurology* 70, A236 (Abstract).
22. Chan, K.H., Ramsden, D.B., Yu, Y.L., et al., 2009. NMO-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *Eur. J. Neurol.* 16, 310–316.
23. Cheuk, W., Tsang, W.Y., Chan, J.K., 2005. Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of the thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am. J. Surg. Pathol.* 29 (3), 415–419.
24. Cree, B.A.C., Goodin, D.S., Hauser, S.L., 2002. Neuromyelitis optica. *Semin. Neurol.* 22, 105–122.
25. Cree, B.A., Lamb, S., Morgan, K., Chen, A., Waubant, E., Genain, C., 2005. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64, 1270–1272.
26. De Seze, J., et al., 2002. Devic's neuromyelitis: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J. Neurol. Sci.* 197, 57–61.
27. Devic, E., 1894. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. *Bull. Med. (Paris)* 8, 1033–1034.
28. Evoli, A., MMinicuci, G.M., Vitaliani, R., Battaglia, A., Marca, G.D., Lauriola, L., Fattorossi, A., 2007. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J. Neurol.* 254, 756–762.
29. Frigeri, A., Gropper, M.A., Umenishi, F., Kawashima, M., Brown, D., Verkman, A.S., 1995. Localization of MIWC and GLIP water channel homologs in neuromuscular, epithelial and glandular tissues. *J. Cell Sci.* 108, 2993–3002.
30. Furukawa, Y., Yoshikawa, H., Yachie, A., Yamada, M., 2006. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur. J. Neurol.* 13, 655–658.
31. Gerli, R., Paganelli, R., Cossarizza, et al., 1999. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, 865–872.
32. Ghezzi, A., Bergamaschi, R., Martinelli, V., et al., 2004. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J. Neurol.* 251, 47–52.
33. Hinson, S.R., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Roemer, S.F., Fryer, J.P., et al., 2007. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* 69, 1–11.
34. Hiroaki, Y., Tani, K., Kamegawa, A., et al., 2006. Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion. *J. Mol. Biol.* 355, 628–639.
35. Hu, J., Verkman, A.S., 2006. Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin water channels. *FASEB J.* 20, 1892–1894.
36. Jablonski, E.M., Webb, A.N., McConnell, A.M., Riley, M.C., Hughes, F.M., 2004. Plasma membrane aquaporin activity can affect the rate of apoptosis but is inhibited after apoptotic volume decrease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 286, C975–C985.
37. Jacob, A., Weinshenker, B.G., Violich, I., McLinskey, N., Krupp, L., et al., 2008. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. Retrospective analysis of 25 patients. *Arch. Neurol.* 65 (11), 1443–1448.
38. Jarius, S., Franciotta, D., Bergamaschi, R., Wright, H., Littleton, E., Palace, J., Hohlfeld, R., Vincent, A., 2007. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 68, 1076–1077.
39. Jung, J.S., Bhat, R.V., Preston, G.M., Guggino, W.B., Baraban, J.M., Agre, P., 1994. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 13052–13056.

40. Kinoshita, M., Nakatsuji, Y., Moriya, M., Okuno, T., Kumanogoh, A., et al., 2009a. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *NeuroReport* 20, 508–512.
41. Kinoshita, M., Nakatsuji, Y., Kimura, T., Moriya, M., Takata, T., et al., 2009b. Neuromyelitis optica: passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386, 623–627.
42. Kister, I., Gulati, S., Boz, C., et al., 2006. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch. Neurol.* 63, 851–856.
43. Lee, E.K., Maselli, R.A., Ellis, W.G., Agius, M.A., 1998. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65, 857–62.
44. Lennon, V.A., 1997. Serological profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 48 (Supp 5), S23–S27.
45. Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J., et al., 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica. *Lancet* 364, 2106–2112.
46. Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., et al., 2005. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 202, 473–477.
47. Lucchinetti, C.F., Mandler, R.N., McGavern, D., et al., 2002. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125, 1450–1461.
48. Mandler, R.N., Ahmed, W., Dencoff, J.E., 1998. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51, 1219–1220.
49. McCoy, E., Sontheimer, H., 2007. Expression and function of water channels (aquaporins) in migrating malignant astrocytes. *Glia* 55 (10), 1034–1043.
50. McKeon, A., Lennon, V.A., Jacob, A., Matiello, M., Lucchinetti, C.F., Kale, N., Chan, K.H.,
51. Weinshenker, B.G., Apiwattanakul, M., Wingerchuk, D.M., Pittock, S.J., 2009. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 39 (1), 87–90.
52. Misu, T., Fujihara, K., Nakamura, M., et al., 2006. Loss of aquaporin-4 active in active perivascular lesions in neuromyelitis optica: a case report. *Tohoku J. Exp. Med.* 209, 269–275.
53. Mori, T., Nomori, H., Ikeda, K., Kobayashi, H., Iwatani, K., Yoshioka, M., Iyama, K., 2007. Microscopic-sized “microthymoma” in patients with myasthenia gravis. *Chest* 131 (3), 847–849.
54. Mueller, S., Dubal, D.B., Josephson, S.A., 2008. A case of paraneoplastic myelopathy associated with the neuromyelitis optica antibody. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 4, 284–288.
55. Nakashima, I., Fujihara, K., Miyazawa, I., et al., 2006. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 1073–1075.
56. Neely, J.D., Christensen, B.M., Nielsen, S., Agre, P., 1999. Heterotetrameric composition of aquaporin-4 water channels. *Biochemistry* 38, 11156–11163.
57. Ng, W.H., Hy, J.W., Tan, W.L., Liew, D., Lim, T., et al., 2009. Aquaporin-4 expression is increased in edematous meningiomas. *J. Clin. Neurosci.* 16, 441–443.
58. Nicchia, G.P., Nico, B., Camassa, L.M.A., et al., 2004. The role of aquaporin-4 in the blood-brain barrier development and integrity: studies in animal and cell culture models. *Neuroscience* 129, 935–945.

59. Nico, B., Frigeri, A., Nicchia, G.P., et al., 2001. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier. *J. Cell Sci.* 114, 1297.
60. Oopik, M., Puksa, L., Luus, S.M., Kaasik, A.E., Jakobsen, J., 2008. Clinical and laboratory reconfirmed myasthenia gravis: a population-based study. *Eur. J. Neurol.* 15, 246–252.
61. Papadopoulos, M.C., Saadoun, S., Verkman, A.S., 2008. Aquaporins and cell migration. *Eur. J. Physiol.* 456, 693–700.
62. Phillips, L.H., 2004. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin. Neurol.* 24, 17–20.
- Pittock, S., Lennon, V.A., 2008. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch. Neurol.* 65, 629–632.
63. Pittock, S.J., Lennon, V.A., De Seze, J., et al., 2008. Neuromyelitis optica and non organspecific autoimmunity. *Arch. Neurol.* 65, 78–83.
64. Roemer, S.F., Parisi, J.E., Lennon, V.A., Benarroch, E.E., Lassmann, H., Bruck, W., et al., 2007. Pattern specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguish neuromyelitis optical from multiple sclerosis. *Brain* 130 (5), 1194–1205.

➤ **ANEXOS 1:** Carta de aceptación del proyecto en comité de ética e investigación.

SALUD
DELEGACIÓN

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO
DR. EDUARDO LOZADA

No. de Of. CR/018/91

Ciudad de México a 25 de mayo de 2018.

DRA. HELEM MEDINA MANRIQUE
SERVICIO DE NEUROLOGIA
PRESENTE.

Le notifico respecto de su protocolo: 15.-"Determinación de Acuaporinas (APO4) en pacientes con Miastenia Gravis en la Clínica de Nervio y Músculo del Servicio de Neurología del Hospital General de México.". Después de un análisis exhaustivo se decidió condicionar su aprobación debido a que requiere: **CAMBIOS MENORES.**

A continuación se enlistan los puntos que integran el análisis de este protocolo para su consideración y en su caso, aprobación definitiva.

Título	Ajustar título -Determinación de los niveles de Acuaporinas y Suprimir texto a partir de en la clínica
Planteamiento del problema	Es precisar si los pacientes con Miastenia gravis cursan con niveles elevados de acuaporinas
Justificación	No es un estudio causa efecto, por lo que el estudio solo se limita a precisar si en los pacientes con MG tienen o no niveles elevados de Acuaporinas.
Hipótesis	Ajustar hipótesis al objetivo principal del estudio
Metodología	La pregunta es porque los pacientes estudiados en el pasado tienen la determinación de estos anticuerpos, si se supone que es una novedad ahora.
Referencias	La correlación solo será con variables antropométricas, y tiempo de evolución de la enfermedad, no se considera severidad de la enfermedad o con otras características clínicas. Hablar de otros resultados -procesos fisiopatológicos -ETC no está en el alcance de este estudio

Se informa que deberá entregar la respuesta en un tiempo de 15 a 30 días naturales, vía correo electrónico y de forma escrita, a partir de la fecha de recepción de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el Comité de Investigación de Protocolos Retrospectivo y su protocolo procederá a ser cancelado.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente

DRA. MARÍA DEL CARMEN CEDILLO PÉREZ
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DE PROTOCOLOS RETROSPECTIVOS

DIRECCION DE INVESTIGACION
www.hospitalgm.com

Teléfono:
Calle/Edificio:
Código Postal:
México D.F.

Teléfono:
Código Postal:
Calle/Edificio:
México D.F.

➤ **Anexo 2:** Hoja de recolección de datos



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
 DIRECCION GENERAL ADJUNTA MÉDICA
 LICENCIA SANITARIA NO. 13 AM 09 005 015
 Neurología y Neurocirugía



HOSPITAL
 GENERAL
 de MÉXICO



<i>Hoja de Recolección de datos</i>			
Nombre		<u>Clínica inicial</u>	
Edad		<u>Procedencia</u>	
Sexo		<u>Prueba estimul</u>	
Talla		<u>Ac Ach</u>	
Género		<u>Ac-Musk</u>	
Cirugía		<u>TAC</u>	
<u>Tiempo_Diag</u>		<u>Perf Toroideo</u>	
<u>Niveles de AQP-4</u>		<u>Prub Fun Resp</u>	
<u>Tiempo evolución</u>		<u>Perf Inmun</u>	
<u>IgG NMO</u>			
<u>Tx actual</u>			

